

**3-Nitrobenzyliden-
2,4-(3_H,5_H)-furandione
in der
HANTZSCH-PYRIDIN-SYNTHESE**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES FACHBEREICHES PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

ULRICH BARTKE

AUS OSNABRÜCK

BERLIN ~~1983~~

1984



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546612_0039

**3-Nitrobenzyliden-
2,4-(3_H,5_H)-furandione
in der
HANTZSCH-PYRIDIN-SYNTHESE**

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DES FACHBEREICHES PHARMAZIE
DER FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON

ULRICH BARTKE

AUS OSNABRÜCK

BERLIN 1983

3-Nitrobenzyliden-
2,4-(3H,5H)-furanone

in der

HAUPTSCH-PYRIDIN-SYNTHESE

INVAUCURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DIPLOME
DES FACHBEREITSCHS PHARMAZIE
DER FRIEDRICH-WILHELM-UNIVERSITÄT BERLIN

- 1. Gutachter: Prof. Dr. K. Görlitzer
- 2. Gutachter: Prof. Dr. P. Nickel

ULRICH HARTKE

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Februar 1984

meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. K. Görlitzer

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.

Herrn Prof. Görlitzer danke ich für die ständige Gesprächsbereitschaft
und großzügige Unterstützung besonders herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

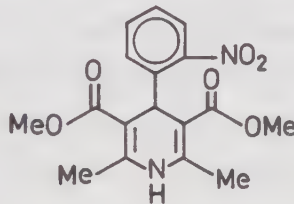
1	<u>Einleitung</u>	1
2	<u>Problemstellung</u>	5
3	<u>Darstellung der 3-Nitrobenzyliden-2,4-(3<i>H</i>,5<i>H</i>)-furandione 8</u>	6
	3.1 Durch Dehydrierung der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren 6	6
	3.1.1 Synthese der 2-Nitrobenzyl-acetessigester 3	6
	3.1.2 Synthese der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren 6	10
	3.1.3 Dehydrierung der 3-Benzyltetronsäuren 6	17
	3.1.3.1 Reaktionsmechanismus für die Dehydrierung der 3-Benzyltetronsäuren 6	24
	3.2 Darstellung der Benzylidenfurandione 8 aus Tetron- säure (10) und Nitrobenzaldehyden	28
	3.2.1 Synthese von Tetronsäure (10)	28
	3.2.2 Kondensation von Tetronsäure (10) mit aromatischen Aldehyden	32
4	<u>Umsetzungen der Benzylidenfurandione 8 mit Acetessigester bzw. Enaminoketonen 13</u>	37
	4.1 Synthese und Charakterisierung der 1,4-Dihydro- pyridine 14	38
	4.2 Synthese und Charakterisierung der Verbindungen 16	48
	4.3 Synthese und Charakterisierung der Dihydrophthalide 17	58
5	<u>Reaktionen der o-Nitro-Verbindungen 14, 15 (c,f,i)</u>	74
	5.1 Photochemische Dehydratisierung von 14c,f,i	74
	5.2 Reduktion der o-Nitro-Verbindungen 15c,f,i	78

5.2.1	Reduktion von 15i	79
5.2.2	Reduktion von 15c,f	82
5.3	Synthese der chlórsubstituierten Verbindungen 20b und 21b	85
5.4	Chemische Charakterisierung der N-Oxide 20	89
5.4.1	Umsetzung mit PCl_3	89
5.4.2	Umsetzung mit Acetanhydrid	91
5.5	Chemische Charakterisierung der Hydroxamsäuren 21	94
5.5.1	Umsetzung mit Acetanhydrid	94
5.5.2	Umsetzung mit PCl_3	96
5.5.3	Umsetzung mit Bromessigsäureethylester	99
6	<u>Synthese und Reaktionen der Aminophenylpyridine 28</u>	101
6.1	Darstellung der Verbindungen 28	101
6.2	Reaktionen mit Phthalaldehyd	103
7	<u>Synthese und Reaktionen der Bistetronsäuren 12</u>	107
7.1	Darstellung der Bistetronsäuren 12	108
7.2	Darstellung der Pyrane 30	108
7.2.1	Reduktion von 30a	111
7.3	Synthese und Charakterisierung des Dihydro- pyridins 34b	116
7.4	Versuche zur Darstellung von 34a	119
8	<u>Zusammenfassung</u>	123
9	<u>Beschreibung der Versuche</u>	134
9.1	Allgemeine Angaben	134
9.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	136
9.3	Beschreibung der Substanzen	147
10	<u>Literaturverzeichnis</u>	213

1 Einleitung

1.1 Die durch HANTZSCH-Synthese ¹⁾ leicht zugänglichen 4-Aryl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester erwiesen sich in letzter Zeit als stark wirksame Calcium-Antagonisten.

Paradebeispiel ist das 1975 als Koronardilatator in die Therapie eingeführte NIFEDIPIN (ADALAT®) ²⁾.



Nifedipin

Calcium-Antagonisten hemmen die elektromechanische Kopplung in der glatten Muskulatur des Myocards und der Gefäße durch eine dosisabhängige Reduzierung des transmembranären Calciumioneneinstroms.

Die Ca^{2+} -abhängige Myofibrillen-ATPase wandelt dann weniger phosphatgebundene chemische Energie in mechanische Arbeit um. Für das Herz resultiert eine Senkung des tätigkeitsbedingten Sauerstoffverbrauchs.

Darüber hinaus kommt es zu einer Erweiterung insbesondere der Koronar-, Gehirn-, Mesenterial- und Nierenarterien.

Klinisch werden die Calcium-Antagonisten daher zur Therapie von Sauerstoffmangelzuständen des Herzens (z.B.: Angina pectoris) aber auch zur Behandlung des Bluthochdrucks verwendet ^{3, 4, 5)}.

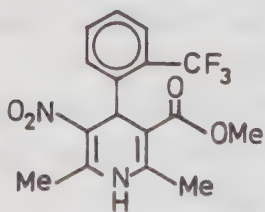
Seit Entdeckung der pharmakologischen Qualitäten von 1,4-Dihydropyridinen durch BOSSERT und VATER ⁶⁾ und davon unabhängig durch LOEV und Mitarbeiter ⁷⁾

wurden weltweit zahlreiche Derivate synthetisiert und getestet^{8, 9)}.

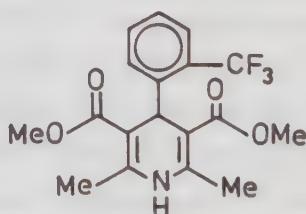
Die folgenden Strukturmerkmale erscheinen für eine optimale biologische Aktivität (Gefäßerweiterung, Blutdrucksenkung) essentiell⁴⁾:

- a. Keine Substitution am 1,4-Dihydropyridin-Stickstoff
- b. Niedere Alkylreste an C-2 und C-6
- c. Carbonsäureestergruppen an C-3 und C-5
- d. Ein Phenyl- (Aryl-) Substituent an C-4. Die Substitution des Phenylringes durch Acceptorgruppen (z.B.: NO₂, CF₃) in o- oder m-Stellung ist vorteilhaft, eine p-Substitution führt zur deutlichen Abschwächung der Wirkung.

Die neueste Entwicklung auf dem Gebiet der 1,4-Dihydropyridine ist die Synthese des Calcium-Agonisten Bay k 8644 durch SCHRAMM und Mitarbeiter¹³⁾.



Bay k 8644



A

Im Vergleich zum klassischen Calcium-Antagonisten A ergab eine relativ geringfügige Modifizierung des Moleküls (Austausch einer Esterfunktion gegen eine Nitro-Gruppe) eine Substanz mit positiv inotroper und vasokonstrierender Wirkung.

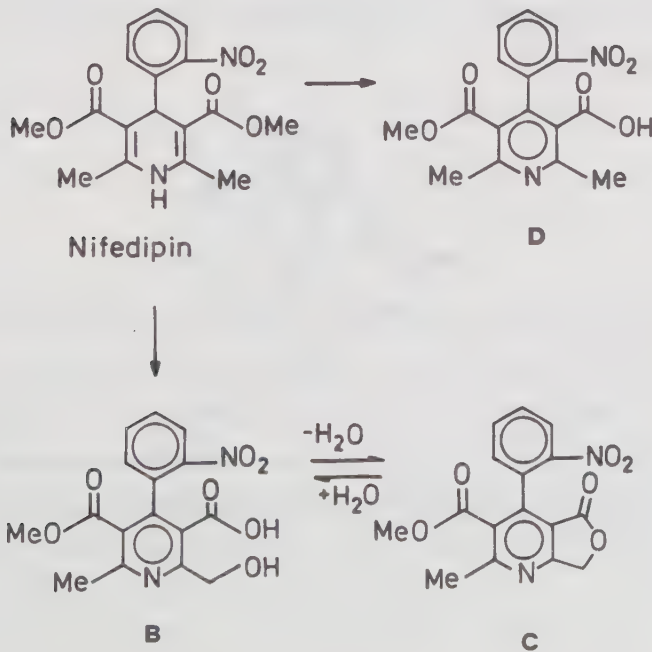
Die Autoren konnten einen kompetitiven Antagonismus zwischen Bay k 8644

und Nifedipin nachweisen, während zu den strukturell andersartigen Calcium-Antagonisten (z.B.: Verapamil oder Diltiazem) nur ein funktioneller, nicht kompetitiver Antagonismus besteht.

Aufgrund dieser und weiterer Beobachtungen wurde auf die Existenz eines spezifischen Dihydropyridin-Rezeptors geschlossen.

1.2 Erste Erkenntnisse zur Biotransformation von Nifedipin stammen von MEDENWALD, SCHLOßMANN und WÜNSCHE ¹⁰⁾.

Danach soll als Hauptmetabolit ein 2-Hydroxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-Derivat **B** entstehen, das mit dem Lacton **C** in einem pH-abhängigen Gleichgewicht steht. Im Gegensatz dazu konnten 1980 japanische Forscher eine 2-Methylpyridin-3-carbonsäure **D** als Hauptmetaboliten charakterisieren, als



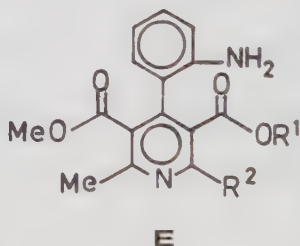
Nebenmetaboliten fanden sie ebenfalls das schon erwähnte Lacton **C** ¹¹⁾.

Auf chemischem Wege wurde **D** aus Nifedipin durch Oxidation und nachfolgende partielle Esterspaltung dargestellt.

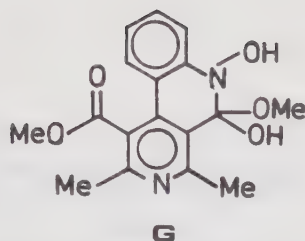
Die Synthese des Nebenmetaboliten **C** gelang durch 15 stdg. Erhitzen des Pyridin-Derivates von Nifedipin mit H_2O_2 in Eisessig in 20 proz. Ausbeute. Dabei dürfte das primär gebildete Pyridin-N-Oxid über radikalische Zwischenstufen eine BOEKELEIDE-Umlagerung zum 2-Acetoxyethylpyridin-Derivat eingehen. Intramolekulare Umesterung ergibt dann das Lacton ¹¹⁾.

1.3 SCHLOßMANN veröffentlichte 1972 eine fluorimetrische Bestimmungsmethode für Nifedipin und seine Metabolite in Körperflüssigkeiten ¹²⁾.

Die Reduktion einer Probe mit $TiCl_3$ unter gleichzeitiger Bestrahlung mit einer Quecksilberlampe sollte die entsprechenden 4-(2-Aminophenyl)-pyridin-Derivate **E** ergeben, deren Fluoreszenzintensität durch Umsetzung mit Phthalaldehyd erhöht wird.

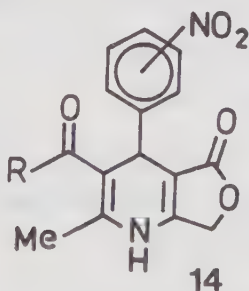


BUß aus dem Arbeitskreis von GÖRLITZER konnte nachweisen, daß Nifedipin unter diesen Bedingungen zu den 3,6-Diazaphenanthrenen **F** und **G** reagiert ⁹⁾.



2 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Darstellung der anellierten 1,4-Dihydropyridine **14** und insbesondere der 1,4-Dihydroform des Lactonnebenmetaboliten von Nifedipin.



Zur Synthese der als Ausgangsprodukt benötigten 3-Nitrobenzyliden-2,4-(3*H*,5*H*)-furanidone **8** sollte alternativ die Dehydrierung der 3-Nitrobenzyltetronsäuren **6** sowie die Aldolkondensation von Tetronsäure (**10**) mit Nitrobenzaldehyden untersucht werden.

Durch Umsetzung der o-Nitrophenylpyridine **15c,f,i** unter reduktiven Bedingungen sollte ermittelt werden, inwieweit dabei die von SCHLOßMANN postulierten Aminophenylpyridin-Derivate entstehen.

THEORETISCHER TEIL

3 Darstellung der 3-Nitrobenzyliden-2,4-(3H,5H)-furandione 8

3.1 Durch Dehydrierung der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren 6

3.1.1 Synthese der 2-Nitrobenzyl-acetessigester 3

Da die direkte Umsetzung von Acetessigsäureethylester mit Nitrobenzylchloriden 14, 15, 16a) überwiegend die bisalkylierten Produkte 1 ergab, wurde zunächst aus Pyrrolidin und Acetessigester analog einer Vorschrift des ORGANIKUM 16b) das Enamin 2 17) synthetisiert.

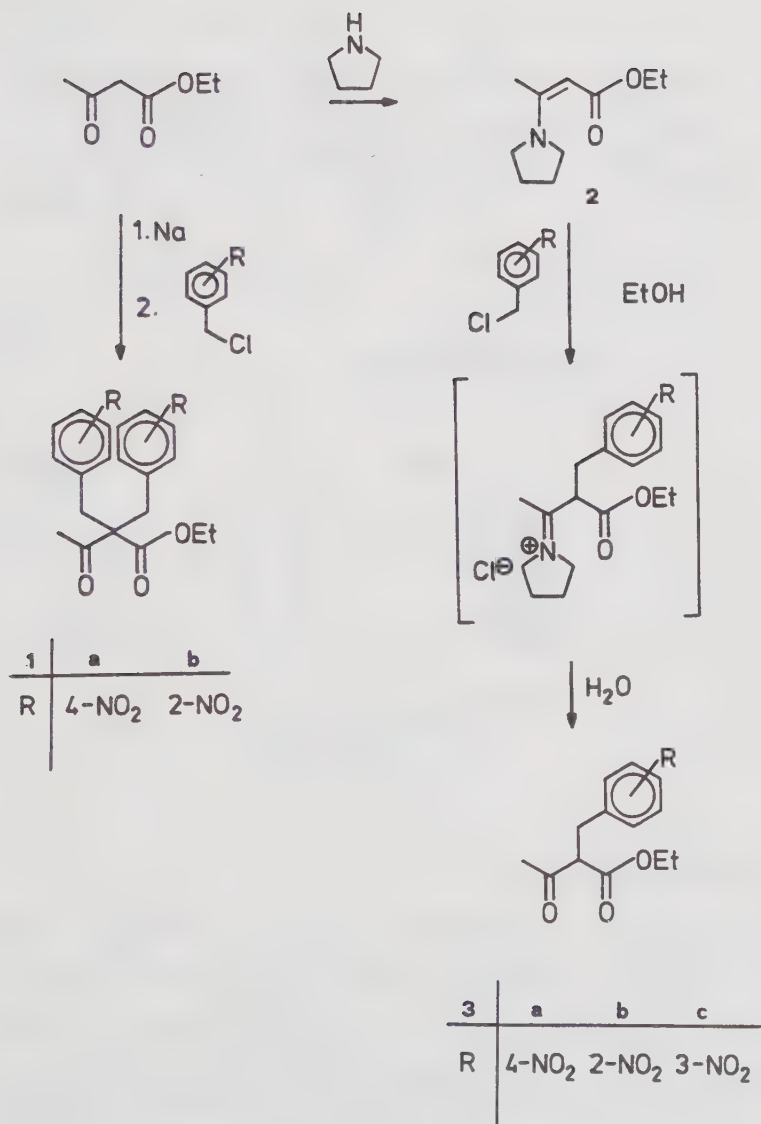
Die Umsetzung von 2 mit den entsprechenden Nitrobenzylchloriden in siedendem EtOH ergab die gewünschten Verbindungen 3 in guten Ausbeuten. 3c ist noch nicht beschrieben. (Formelschema 1)

Reaktionen dieses Typs sind gut untersucht worden 18 - 21), sie führen im ersten Schritt zu Iminiumsalzen, die mit warmem Wasser leicht zu den Carbo-nylverbindungen hydrolysiert werden können.

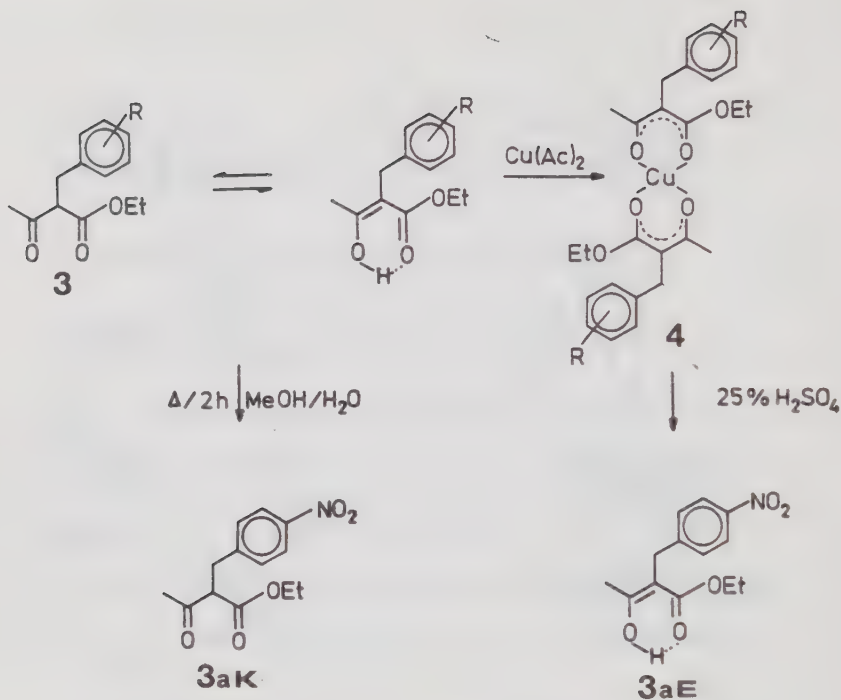
Die durch Destillation erhältlichen 2-Nitrobenzyl-acetessigester 3 liegen überwiegend in der Ketoform vor.

Zwecks weiterer Reinigung der monoalkylierten Produkte wurden auch die Kupferchelate 4 hergestellt. Saure Spaltung und genügend schnelle Aufarbeitung bei Temperaturen <10° in Anlehnung an eine Vorschrift von REGITZ und SCHÄFER 22) lieferte im Fall des 4-Nitro-Derivates 3a das Enol 3aE mit einer Reinheit >97 % (berechnet durch Integration entsprechender Signale im ¹H-NMR-Spektrum).

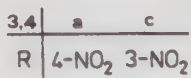
Die reine Ketoform 3aK war durch 2 stdg. Erhitzen in MeOH/H₂O darstellbar. (Formelschema 2)



Formelschema 1



Formelschema 2



Strukturbeweise für **3**:

Im Kernresonanzspektrum von **3aE** in CDCl_3 tritt bei 12.96 ppm das chelatisierte Enolproton in Resonanz. Die benzyliche CH_2 -Gruppe erscheint als Singulett bei 3.67 ppm, während sie im Spektrum des β -Keto-Esters **3aK** den AB-Teil (3.25 ppm, $\approx d$) eines ABX-Systems bildet (X-Teil: 3.79 ppm, $\approx dd$, CH). (Abbildung 1)

Das Signal für die Methylgruppe wird bei 2.06 ppm gefunden und ist damit im Vergleich zu **3aK** um 0.17 ppm hochfeldverschoben.

Die aromatischen Protonen bilden ein AA'XX'-System und werden bei 7.31 (m, $\approx$ d) und 8.14 ppm (m, $\approx$ d) mit $J = 8.7$ Hz registriert. Wie nicht anders zu erwarten, finden sich für die Diketo-Verbindung fast identische Werte. Aufgrund des starken Elektronenzugs der Nitrogruppe werden die dazu ortho-ständigen Protonen H-3 und H-5 jeweils den Multipletts bei tiefstem Feld zugeordnet.

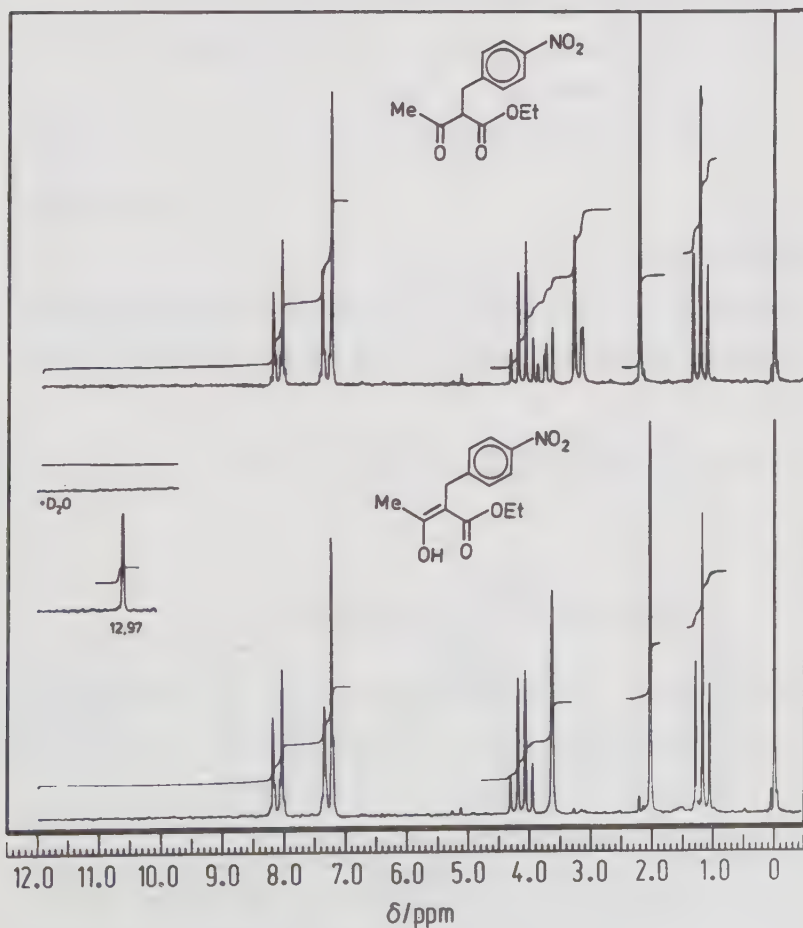


Abb. 1: 60-MHz- ^1H -NMR-Spektren von **3aK** und **3aE** in CDCl_3

Deutliche Unterschiede für die beiden Tautomere zeigen auch die IR-Spektren. Bedingt durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke ist für das Enol **3aE** weder eine deutliche OH-Absorption noch eine Carbonylfrequenz im üblichen Bereich zu erwarten ²²⁾.

Dies wird durch das IR-Spektrum in CHCl_3 bestätigt, es zeigt sich eine breite, mehrfach angesplittete Absorption zwischen 1595 und 1640 cm^{-1} , wobei die Bande bei 1640 cm^{-1} der CO-Schwingung zugeordnet wird.

Im Gegensatz dazu zeigt der tautomere β -Keto-Ester **3aK** zwei scharfe Absorptionen bei 1740 (CO, Keton) und 1710 cm^{-1} (CO, Ester).

Die Banden der aromatischen Nitro-Gruppe erscheinen bei 1345 und 1510 cm^{-1} .

Strukturbeweise für **4**

Die IR-Spektren der Kupferchelate **4** sind infolge Bindungsausgleichs durch eine breite und intensive Absorption zwischen 1580 und 1595 cm^{-1} gekennzeichnet.

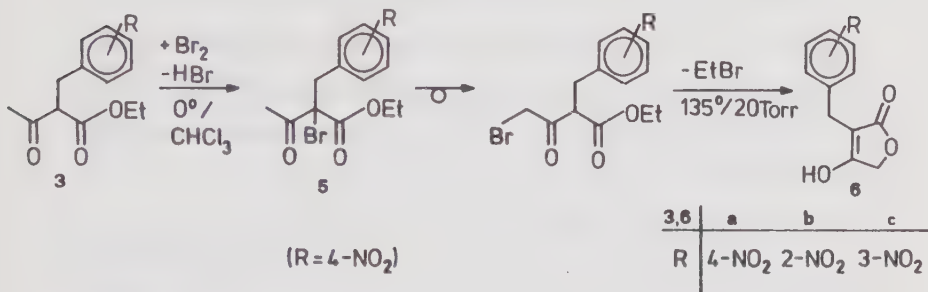
Die 70 eV Massenspektren zeigen zutreffende aber sehr kleine Molpeaks ($<1\%$).

3.1.2 Synthese der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren **6**

Die Darstellung der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren **6** gelang durch Bromierung der substituierten Acetessigester **3** ^{23a)}, Umlagerung der zunächst entstehenden 2-Brom- in die 4-Brom-Derivate ^{24, 25)} und thermische Cyclisierung unter Abspaltung von Ethylbromid ²³⁾. (Formelschema 3)

Auf diesem Syntheseweg waren die p- und m-Nitro-Verbindungen **6a** ^{23b)} und **6c** in Ausbeuten zwischen 63 – 78% d.Th. erhältlich, während bei der Cyclisierung des o-Nitro-Derivates diverse nicht identifizierte Nebenprodukte

gebildet wurden, so daß hier nur ca. 21 % d.Th. **6b** erhalten wurden.



Formelschema 3

Strukturbeweise für **5**

Das ¹H-NMR-Spektrum (Abbildung 2) beweist die α-Bromierung als Primärschritt durch das Auftreten der CO-CH₃-Gruppe bei 2.40 ppm, die damit gegenüber **3aK** nur geringfügig paramagnetisch verschoben in Resonanz tritt.

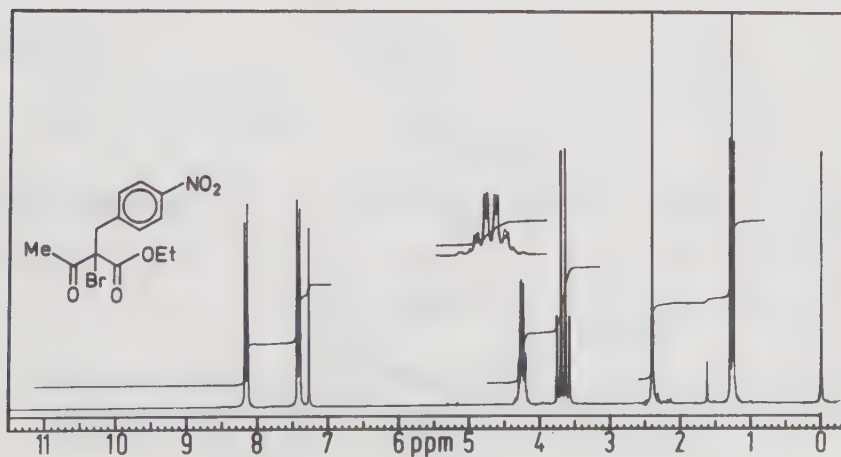
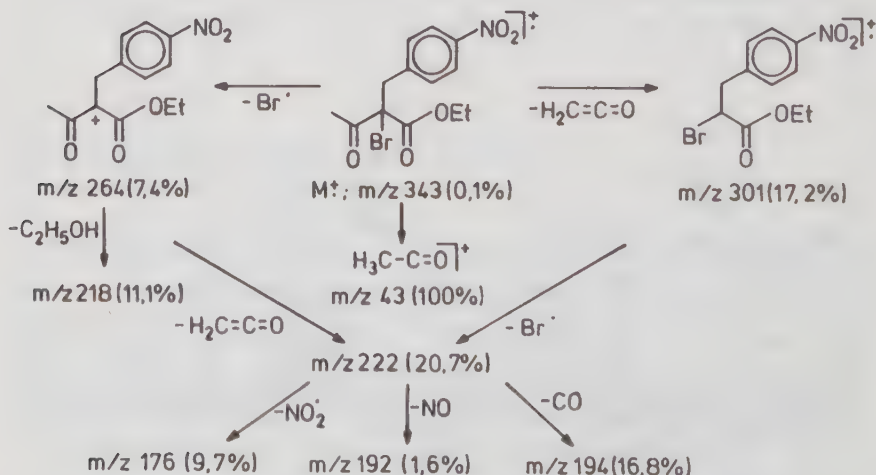


Abb. 2: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **5** in CDCl₃

Bedingt durch das an C-2 entstandene Chiralitätszentrum werden die Protonen der benachbarten Methylengruppe magnetisch inäquivalent ^{26a)}. Dies führt für die benzyliche CH₂-Gruppe zu einem AB-System mit Resonanzen bei 3.61 und 3.72 ppm ($J = 14.4$), während die Methylenprotonen des Ethylesters den AB-Teil eines ABX₃-Systems bilden und als Multipllett ($\approx dq$) bei 4.25 ppm registriert werden. Der X₃-Teil wird durch die Estermethylgruppe repräsentiert und findet sich als Tripllett bei 1.27 ppm ($J = 7.1$). Die aromatischen Protonen erscheinen als zwei 'Dubletts' bei 7.42 und 8.16 ppm mit $J = 8.7$ Hz, wobei H-3 und H-5 stärker entschirmt sind.

Das Massenspektrum ist gekennzeichnet durch den sehr schwachen Molekülpeak m/z 343 (0.1 %), der für tertiäre Alkylbromide charakteristisch ist ^{27a)}. Der Abbau verläuft auf zwei Wegen.

Abspaltung eines Brom-Radikals führt zum Fragment m/z 264 (7.4 %) und von dort unter Verlust von Keten zu m/z 222 (20.7 %). Der zweite Abbauweg verläuft in umgekehrter Reihenfolge über m/z 301 (17.2 %) zu m/z 222.



Formelschema 4: Massenspektrometrischer Zerfall von **5** (35°)

Das Fragment m/z 301 zeigt im übrigen das geforderte Isotopenverteilungsmuster für ein organisch gebundenes Brom-Atom, das im Molpeak aufgrund dessen geringer Intensität nicht erkennbar ist.

Die weitere Fragmentierung entspricht dem Abbau der Ausgangsverbindung **3a** und ist dem Formelschema 4 zu entnehmen.

Strukturbeweise für **6**

Stellvertretend für die Gruppe der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren **6** ist in Abbildung 3 das ^1H -NMR-Spektrum von **6c** dargestellt.

Beweisend für die gelungene Cyclisierung ist das Auftreten von nur zwei Singulets außerhalb des Aromatenbereichs, die jeweils zwei Protonen re-

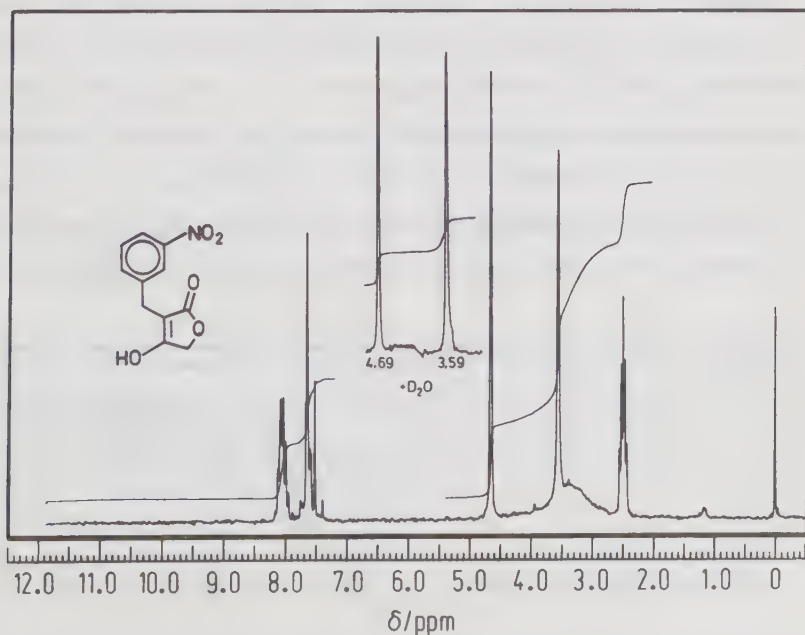


Abb. 3: 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **6c** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

präsentieren. Der Peak bei 4.69 ppm wird der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe zugeordnet und liegt damit im üblichen Bereich für in 3-Stellung substituierte Tetronsäuren^{25, 28)}.

Das Singulett bei 3.59 ppm entspricht den Methylenprotonen der Benzylgruppe. Die nicht vorhandene Aufspaltung beweist gleichzeitig, daß die Substanz vollständig enolisiert vorliegt.

Die saure OH-Gruppe ergibt mit Spuren von Wasser in DMSO einen stark verbreiterten Mischpeak bei 3.45 ppm, der mit D_2O austauschbar ist.

Die aromatischen Protonen treten in Form zweier Multipletts bei 7.42-7.78 und 7.91-8.18 ppm im Verhältnis 2 : 2 in Resonanz. Die der Nitro-Gruppe direkt benachbarten Protonen erscheinen bei tiefstem Feld.

Die dargestellten Tetronsäurederivate zeigen charakteristische Festkörper-IR-Spektren.

Im Einklang mit den Ergebnissen von DUNCANSON²⁹⁾ und WAGENKNECHT³⁰⁾ wird für **6c** (Abbildung 4) im Doppelbindungsbereich eine intensive, breite und wenig angesplittete Bande bei 1610 cm^{-1} für die $\text{C}=\text{C}$ -Valenzschwingung gefunden, während die Carbonylgruppe bei 1710 cm^{-1} absorbiert.

Die Verschiebung der Banden zu kleineren Wellenzahlen (für ein α,β -ungesättigtes Fünfringlacton ist eine Frequenz zwischen 1770 und 1740 cm^{-1} zu

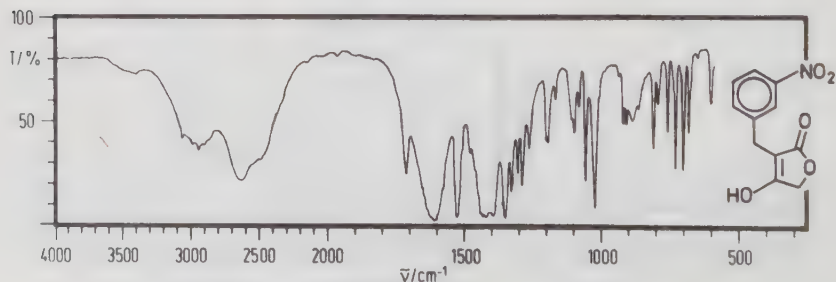


Abb. 4: IR-Spektrum von **6c** in KBr

erwarten ^{27b, 31a)} ist wahrscheinlich durch die Ausbildung starker Wasserstoffbrückenbindungen im Festzustand bedingt ^{27c, 29)}.

Dafür spricht auch die Lage der OH-Valenzschwingung bei 2630 cm^{-1} . Die Nitro-Gruppe absorbiert bei 1350 und 1525 cm^{-1} .

Der massenspektrometrische Zerfall von **6c** verläuft auf mehreren Wegen und im wesentlichen analog dem Abbau der 3-Benzyltetronsäure ^{32, 33)}.

(Formelschema 5)

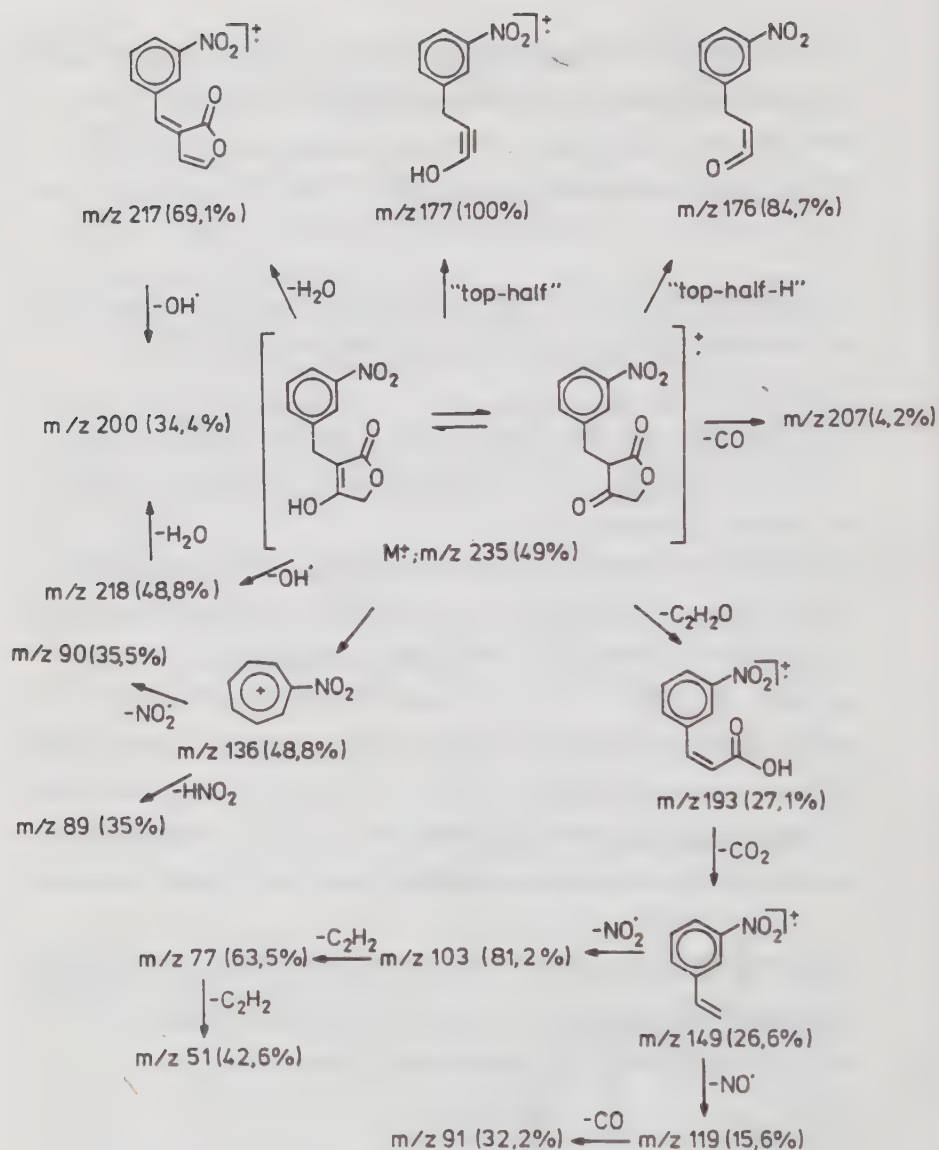
Abspaltung von Wasser führt zum Ion m/z 217, das unter Abgabe von OH zu m/z 200 weiterfragmentiert. Wie die Spitze bei m/z 218 beweist, ist auch der umgekehrte Weg möglich.

Während die Eliminierung von CO aus dem Molekülion nur zu einem Peak geringer Intensität (m/z 207) führt, ergibt der von BALLANTINE ³²⁾ beschriebene 'top half'- und 'top half - H'-Zerfall den Basispeak m/z 177 bzw. m/z 176.

Aus dem Molpeak sollte auch die Bildung eines nitro-substituierten Tropyliumkations m/z 136 möglich sein.

Ein weiterer Abbauweg könnte nach HAYNES ³³⁾ die Abspaltung von Keten aus dem Molekülion und anschließende CO₂-Eliminierung sein, die die Fragmente m/z 193 und m/z 149 erklären würden.

Aus m/z 149 ist dann sowohl die Abspaltung von NO₂ (m/z 103) mit folgender Acetylen-Eliminierung (m/z 77) denkbar, als auch die Abstraktion von NO (m/z 119) und CO (m/z 91) nach Umlagerung zum Salpetrigsäureester.



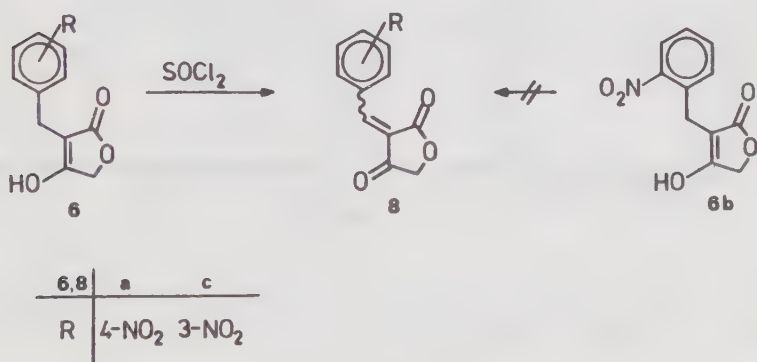
Formelschema 5: Massenspektrometrischer Zerfall von **6c** (120°)

3.1.3 Dehydrierung der 3-Benzyltetronsäuren 6

1970 hatten OLTHOFF, HÜTTENRAUCH und BRÄUNIGER ³⁴⁾ über Umsetzungen verschiedener 3-Benzyltetronsäuren mit Thionylchlorid berichtet.

Mehrständiges Kochen der Tetronsäurederivate mit überschüssigem SOCl_2 ergab in mäßigen Ausbeuten die entsprechenden 3-Benzyliden-2,4-(3*H*,5*H*)-furan-2,4-dione.

Analog dieser Vorschrift gelang die Darstellung der p- und m-Nitroverbindungen **8a*** und **8c** mit Ausbeuten zwischen 30 - 45 % d.Th., während aus **6b** auf diesem Weg kein definiertes Produkt zu erhalten war. (Formelschema 6)



Formelschema 6

Bei den Verbindungen **8** handelt es sich um intensiv gelb gefärbte Substanzen, die zwar in Festform stabil sind, in einigen Lösungsmitteln (z.B.: DMSO oder EtOH) jedoch merkliche Zersetzung zeigen.

* **8a** wird von ZIMMER ³⁵⁾ als Ausgangsprodukt einer Synthese erwähnt, ist aber meines Wissens in der Literatur nicht weiter beschrieben.

Strukturbeweise

IR-spektroskopisch wird die erfolgte Umsetzung durch das Fehlen der OH-Absorption und mehrere neue Banden im Carbonylbereich bewiesen.

So zeigt das Spektrum von **8c** (Abbildung 5) die erwarteten Absorptionen für ein kreuzkonjugiertes Fünfringlacton und -keton bei 1765 und 1710 (1725 cm^{-1}).

Auffällig sind die sehr intensiven C=C-Valenzschwingungen bei 1624 und 1600 cm^{-1} . Die typischen Banden für die aromatische Nitrogruppe finden sich bei 1350 und 1522 cm^{-1} .

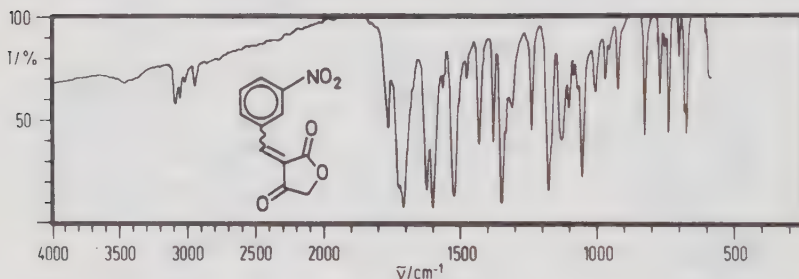


Abb. 5: IR-Spektrum von **8c** in KBr

Als weiterer Strukturbeweis wird das Massenspektrum von **8a** diskutiert.

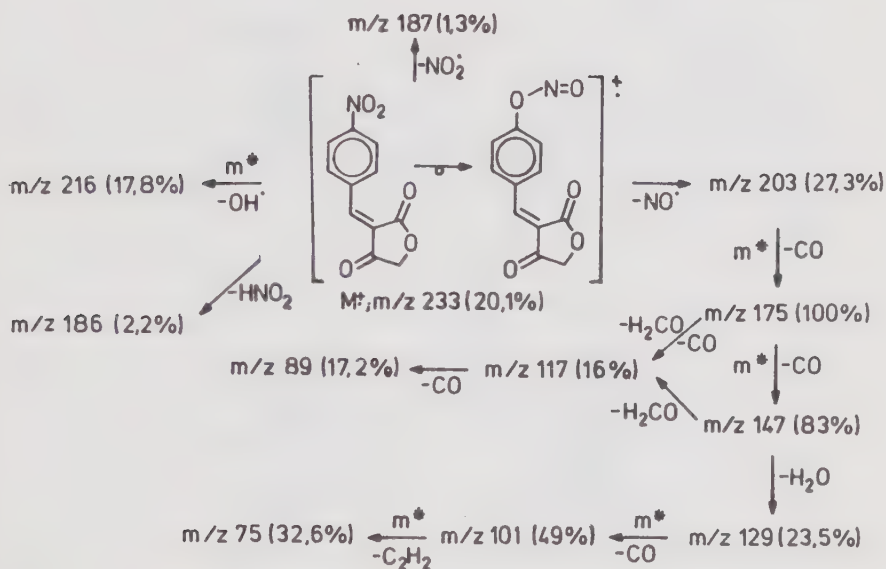
Der Molekülpeak (m/z 233) weist gegenüber der Ausgangsverbindung **6a** zwei Masseneinheiten weniger auf.

Neben der Abspaltung von OH wird in geringem Maße NO_2 - bzw. HNO_2 -Eliminierung beobachtet.

Der Hauptabbauweg verläuft nach Umlagerung zum Nitrit über NO- und sich anschließende CO-Abstraktion zum Basispeak m/z 175.

Die weitere Fragmentierung ist dem Formelschema 7 zu entnehmen. Mehrere

Abbauschritte konnten durch metastabile Peaks belegt werden. Sie sind mit m^* gekennzeichnet.



Formelschema 7: Massenspektrometrischer Zerfall von **8a** (150°)

Auch die UV-Spektren der Benzylidenfuranone **8** belegen die erfolgte Dehydrierung. Wie Abbildung 6 zeigt, führt die Vergrößerung des Chromophors für das p-Nitro-Derivat zu einer signifikanten hyperchromen Rotverschiebung. Das langwelligste Absorptionsmaximum wird jetzt bei 330 nm registriert.

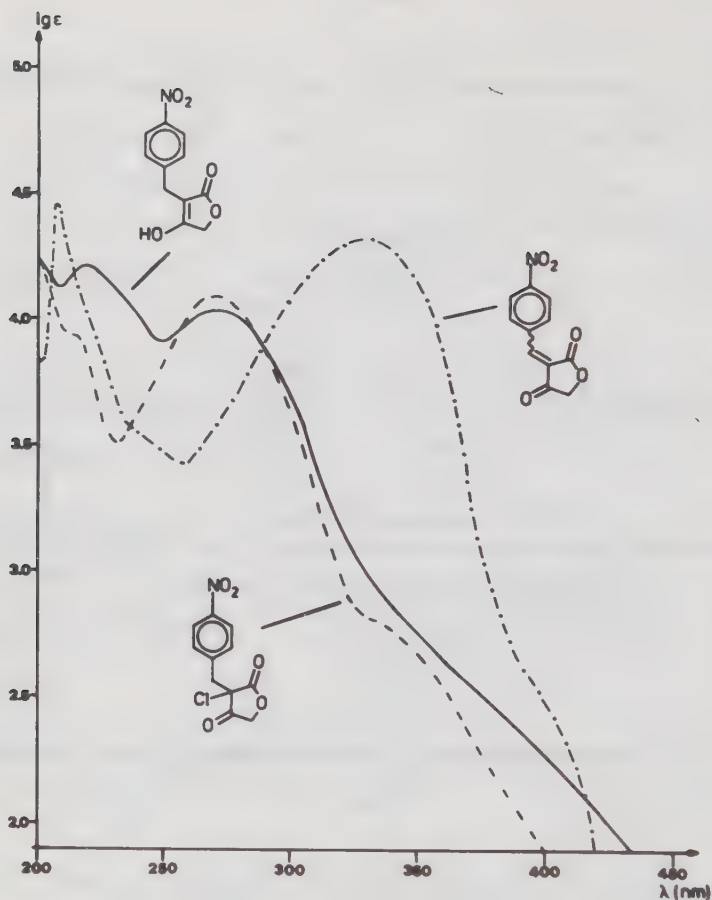
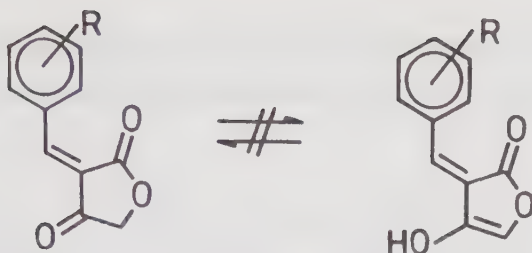
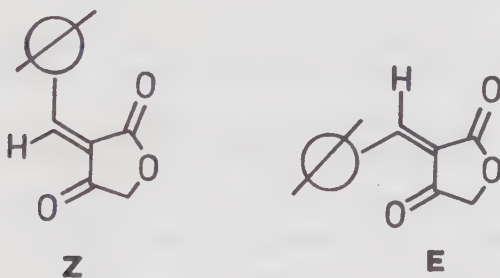


Abbildung 6: UV-Spektren von **6a** und **7** in MeOH und von **8a** in Dioxan

Die 250-MHz- ^1H -NMR-Spektren der Benzylidenfurandione **8** zeigen zwei charakteristische Singulets zwischen 4.7 und 4.9 ppm, die mit D_2O nicht austauschbar sind. Das beweist, daß diese Verbindungen nicht in einem Keto-Enol-Gleichgewicht vorliegen, wie das von BRÄUNIGER³⁴⁾ formuliert wurde.



Bedingt durch die Einführung einer Doppelbindung in die 3-Stellung des Furanringes ist aber die Bildung der zwei geometrischen Isomere zu erwarten.



Als Diastereomere können sich diese in ihren spektroskopischen Daten unterscheiden.

In Übereinstimmung mit entsprechenden Ergebnissen von ZIMMER ³⁵⁾ werden daher die beobachteten Signale den Methylenprotonen der *E*- und *Z*-Isomere zugeordnet.

Die Resonanzen der Methinprotonen lassen sich im Aromatenbereich in Form zweier scharfer Singulets erkennen. Inkrementberechnungen ^{31b)} ergeben, daß das '*E*'-Methinproton um 0.38 ppm gegenüber dem *Z*-Isomer tieffeldverschoben sein sollte.

Tatsächlich werden sehr viel geringere Differenzen in den chemischen Verschiebungen registriert, die zudem noch lösungsmittelabhängig sind.

Eine Übersicht gibt Tabelle 1 (Es sind auch die Werte der o-Nitro-Verbindung **8b** aufgeführt, über deren Darstellung unter 3.2.2 berichtet wird).

		CDCl ₃	[D ₆]Aceton	berechnet
8a	E	----	8.07 (36 %)	8.38
	Z	----	8.04 (64 %)	8.00
8b	E	8.50 (40 %)	8.45 (40 %)	8.65
	Z	8.43 (60 %)	8.35 (60 %)	8.27
8c	E	8.05 (36 %)	8.11 (36 %)	8.38
	Z	8.06 (64 %)	8.08 (64 %)	8.00

Tabelle 1: Chemische Verschiebungen (ppm) der Methinprotonen der Verbindungen **8** in Abhängigkeit vom Lösungsmittel
(in Klammern der proz. Anteil am Gemisch)

Es zeigt sich, daß mit Ausnahme von **8c** in CDCl₃ die Resonanzen bei tiefstem Feld mit den geringeren Anteilen im Gemisch korrelieren. Das *E*-Isomer ist damit zu ca. 40 % im Gemisch enthalten.

Abbildung 7 zeigt stellvertretend für die Gruppe der Benzylidenfurandione das ¹H-Kernresonanzspektrum von **8c** in CDCl₃. Die Zuordnung der jeweiligen Peaks zu den *E*-/*Z*-Isomeren erfolgt aufgrund der Integrale.

Die Methylenprotonen treten bei 4.72 (*Z*) und 4.83 (*E*) als Singulett in Resonanz. Die Differenz in der chemischen Verschiebung entspricht damit exakt dem von ZIMMER³⁵⁾ für 3-Benzyliden-2,4-(3*H*,5*H*)-furandione berechneten Wert.

Die chemischen Verschiebungen der Methinprotonen sind Tabelle 1, die der aromatischen Protonen Tabelle 2 zu entnehmen.

	H-5	H-4	H-6	H-2
<i>E</i>	7.76, t $J = 8.1$	8.47, dt $J = 8.1$ $J = 1.9$	8.85, d $J = 8.1$	9.25, t $J = 1.9$
<i>Z</i>	7.77, t $J = 8.1$	8.48, dt $J = 8.1$ $J = 1.9$	8.70, d $J = 8.1$	9.37, t $J = 1.9$

Tabelle 2: Chemische Verschiebungen, Multiplizitäten und Kopplungskonstanten der aromatischen Protonen von **8c** in CDCl_3

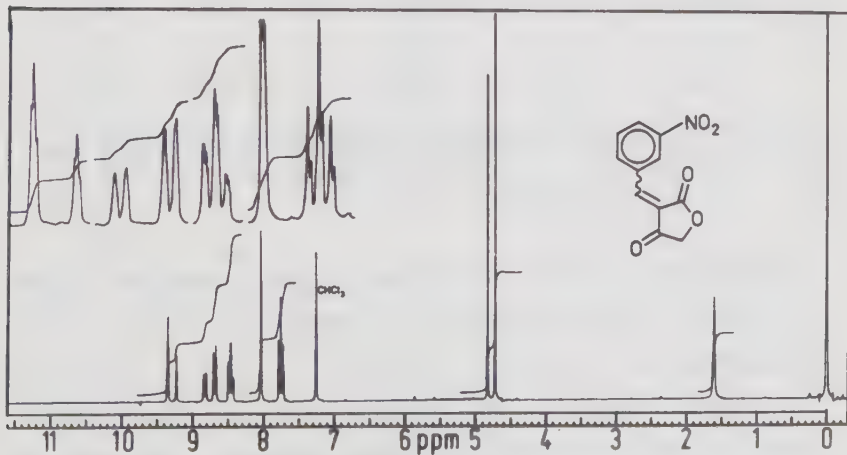


Abb. 7: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **8c** in CDCl_3

Auffällig ist die drastische paramagnetische Verschiebung der aromatischen Protonen im Vergleich zur Ausgangsverbindung **6c**.

Hier dürfte die magnetische Anisotropie der Carbonylgruppen, die auch für die tiefe Lage des Vinylprotons verantwortlich ist, eine wesentliche Rolle spielen. Da es sich dabei um räumlich begrenzte Feldeffekte handelt, ist nur für H-2 und H-6 eine Entschirmung in gleicher Größenordnung zu erwarten (freie Drehbarkeit des Phenylringes).

Aus diesem Grund erscheint die getroffene Zuordnung für H-4 und H-6 gerechtfertigt.

Eine Trennung der Isomere durch chromatographische Verfahren wurde nicht versucht, da sich die Substanzen zu zersetzen und entsprechende Versuche von ZIMMER³⁶⁾ ohne Erfolg blieben.

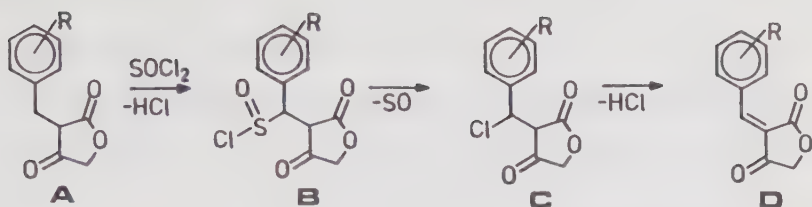
Auch mehrstündiges Bestrahlen (300 W Lampe, Phillips-Compactulux) von **8c** in siedendem Toluol führte nur zur teilweisen Zersetzung, eine Änderung in der Gemischzusammensetzung konnte nicht beobachtet werden.

3.1.3.1 Reaktionsmechanismus für die Dehydrierung der 3-Benzyl-tetronsäuren **6**

Für die Umsetzung der Benzyltetronsäurederivate mit Thionylchlorid wurde von BRÄUNIGER³⁴⁾ der folgende Reaktionsmechanismus formuliert:

(Formelschema 8)

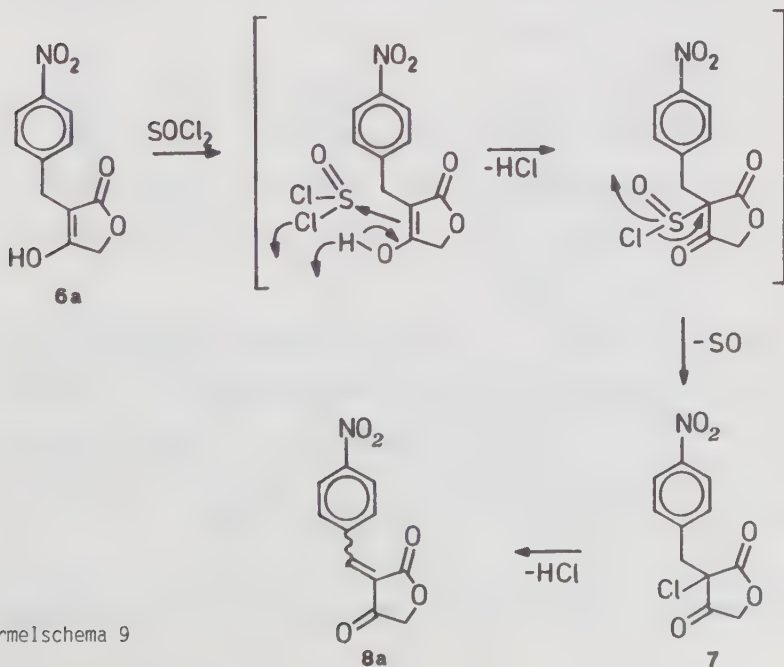
Substitution der benzyllischen CH_2 -Gruppe in **A** soll zum Sulfinylchlorid **B** führen, aus dem nach SO-Eliminierung das α -Chlorprodukt **C** und schließlich durch Chlorwasserstoffabspaltung die Benzylidenverbindung **D** entstehen.



Formelschema 8

An dem vorgeschlagenen Mechanismus muß insofern gezweifelt werden, da bei der Synthese von **8a** in geringer Menge die Isolierung eines Zwischenproduktes gelang, das aufgrund der spektroskopischen Daten als 3-Chlor-3-(4-nitro-benzyl)-2,4-(3H,5H)-furandion (**7**) identifiziert wurde.

Alternativ wird daher der folgende Mechanismus diskutiert:



Formelschema 9

Analog zur Halogenierung enolisierbarer Carbonylverbindungen wird die elektrophile Addition von SOCl_2 an die enolische Doppelbindung angenommen. Stabilisierung unter HCl -Abspaltung führt zum Sulfinsäurechlorid, das in einer intramolekularen Halogensubstitution die isolierte Verbindung **7** ergibt. Aus **7** ist dann durch erneute Chlorwasserstoffabspaltung das Benzylidenfuran **8a** erhältlich.

Einen Überblick über Reaktionen von Thionylchlorid mit Carbonyl- bzw. aktivierten Methylenverbindungen veröffentlichte OKA ³⁷⁾.

Strukturbeweise für **7**

Bei längerer Aufbewahrung zersetzen sich die schwach gelblichen Kristalle **7** zu einem braunen Produkt, wobei die Entwicklung von Chlorwasserstoffdämpfen durch den stechenden Geruch nachweisbar ist.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt neben den Resonanzen der aromatischen Protonen ein 'Quartett' bei 5.02 und ein Singulett bei 3.60 ppm im Verhältnis 2 : 2. Das 'Quartett' ist als AB-System mit $J = 16.7$ Hz zu interpretieren und wird der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe des Lactons zugeordnet. Das Singulett entspricht dann den benzyllischen Methylenprotonen.

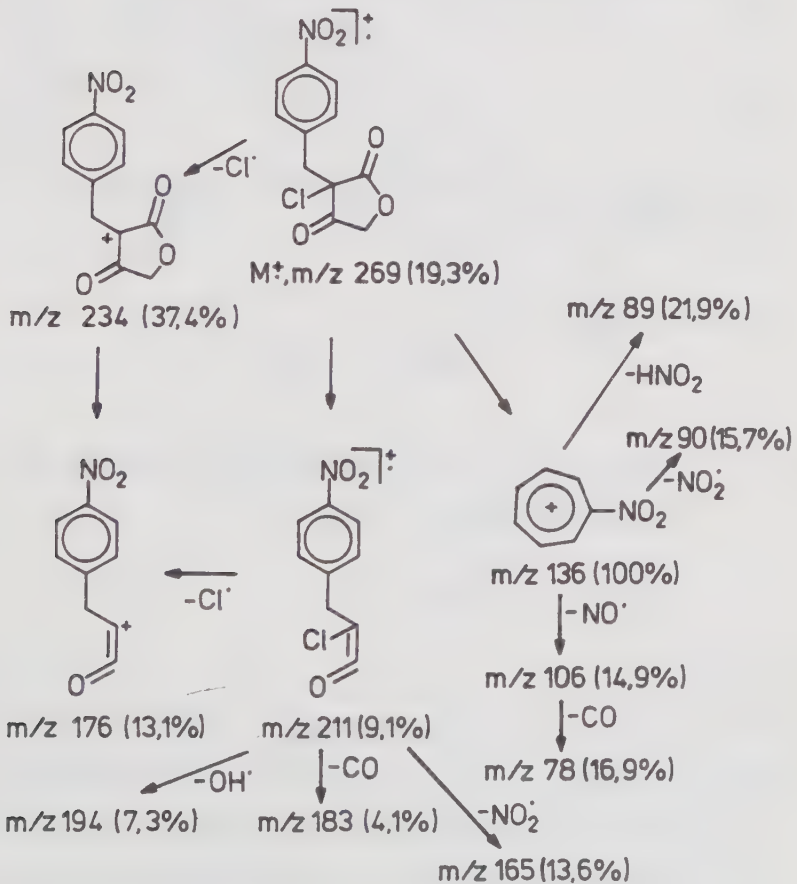
Diese Zuordnung erscheint ungewöhnlich, ist doch durch das an C-3 neu entstandene Asymmetriezentrum viel eher die Inäquivalenz der direkt benachbarten benzyllischen H-Atome zu erwarten.

Durch Vergleich mit den NMR-Daten von 3-Chlor-3-methyl-2,4-(3*H*,5*H*)-furan ³⁸⁾ wird die getroffene Zuordnung jedoch bestätigt.

Das Massenspektrum belegt die Monochlorsubstitution durch das Auftreten

eines M^+ + 2-Peaks in der erforderlichen Intensität (M^+ : m/z 269, 19,3 %; $M^+ + 2$: m/z 271, 6,3 %).

Elimination eines Chlorradikals ergibt das Ion m/z 234, Tropyliumspaltung führt zum Basispeak m/z 136. Die weitere Fragmentierung ist im Formelschema 10 skizziert.



Formelschema 10: Massenspektrometrischer Zerfall von 7

Das KBr-Spektrum zeigt die nach höheren Wellenzahlen verschobenen Absorptionsbanden der isolierten und α -chloresubstituierten Carbonylfunktionen bei 1768 (Keton) und 1810 cm^{-1} (Lacton).

(Abbildung 8)

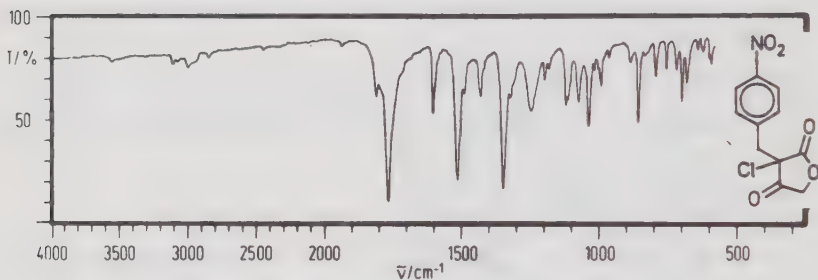


Abb. 8: IR-Spektrum von **7** in KBr

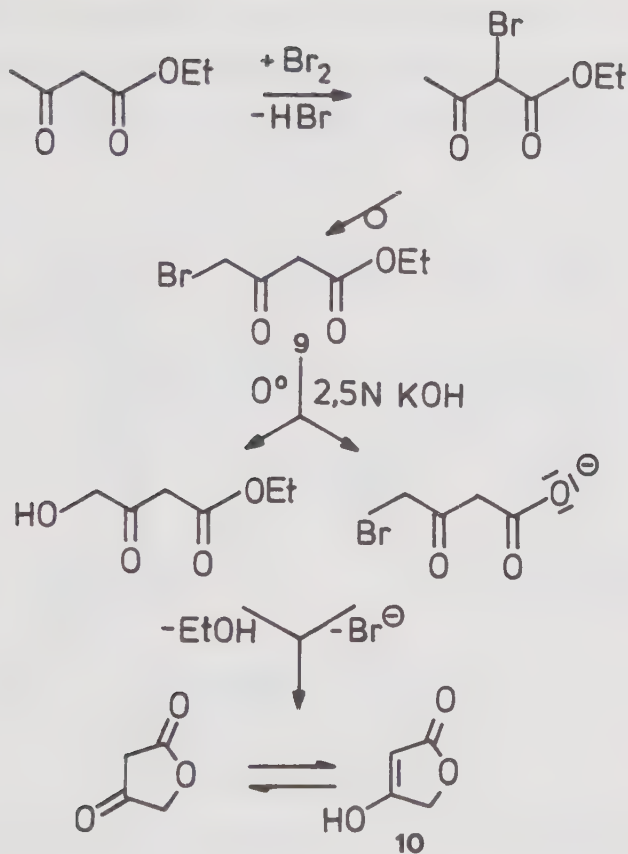
3.2 Darstellung der Benzylidenfurandione **8** aus Tetronsäure (**10**) und Nitrobenzaldehyden

3.2.1 Synthese von Tetronsäure (**10**)

Tetronsäure, für deren Darstellung zahlreiche Verfahren existieren ^{25, 29, 39 -42}), wurde nach der Vorschrift von SVENDSON und BOLL ²⁵⁾ erhalten.

Monobromierung von Acetessigester und Umlagerung ergaben den 4-Bromacetessigester **9**, der mit 2.5 N KOH bei 0° zur Tetronsäure (**10**) cyclisierte.

Es erwies sich als zweckmäßig, den rohen 4-Bromacetessigester entweder sofort zu Tetronsäure weiterzuverarbeiten oder aber durch Vakuumdestillation zu reinigen, da sich das Rohprodukt im Kühltank sehr schnell zersetzte.



Formelschema 11

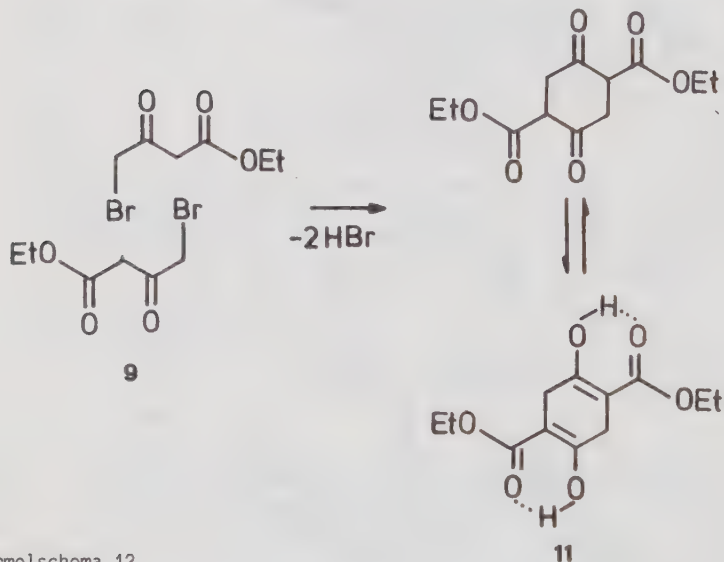
Die Ausbeute an Tetronsäure betrug 32-35 % d.Th.

Versuche, die Ausbeute durch Variation des Verhältnisses von **9** zur Menge an 2.5 N KOH zu verbessern, waren negativ.

In einem Fall wurde dabei als Nebenprodukt der 2,5-Cyclohexandion-1,4-dicarbonsäurediethylester (**11**) erhalten (siehe Experimenteller Teil).

Dieser zweifache β -Keto-Ester wurde bereits 1882 von HERRMANN ⁴³⁾ durch

Einwirkung von elementarem Natrium auf Bernsteinsäureethylester dargestellt. Es ist ebenfalls seit langem bekannt, daß γ -halogenierte Acetessigester mit basischen Substanzen infolge zweifacher Halogenwasserstoffabspaltung zu der Verbindung **11** führen ⁴⁴⁾. (Formelschema 12)



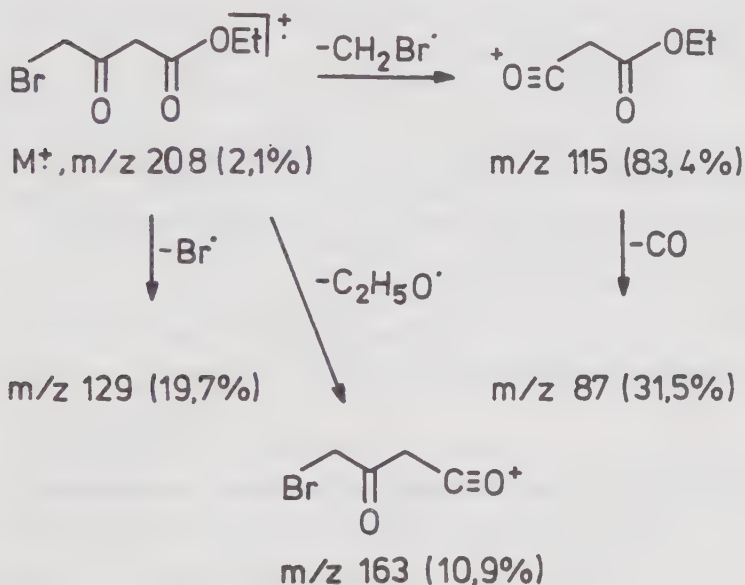
Formelschema 12

Strukturbeweise für **9**

Dem ^1H -Kernresonanzspektrum in CDCl_3 ist zu entnehmen, daß die Verbindung in einem Keto-Enol-Gleichgewicht mit einem Keton-Anteil von ca. 80 % vorliegt. Für die Keto-Form werden Resonanzen bei 3.71 (s, $\alpha\text{-CH}_2$) und 4.07 ppm (s, $\text{CH}_2\text{-Br}$) registriert. Die ermittelten Werte stimmen mit denen von SVENDSON und BOLL ²⁵⁾ überein.

Die Signale der Enol-Form finden sich bei 3.87 (s, $\text{CH}_2\text{-Br}$), 5.29 (s, CH) und 12.01 ppm (s, OH).

Ms wird aus dem Molekülpeak m/z 208, 2.1 %, ($M^+ + 2$: m/z 210, 1.9 %), Abspaltung von Br bzw. C_2H_5O oder CH_2Br mit nachfolgender CO-Eliminierung beobachtet. Den Basispeak bildet m/z 42. (Formelschema 13)



Formelschema 13: Massenspektrometrischer Zerfall von **9** (100°)

Strukturbeweise für 10

Die Struktur der Tetronsäure wird durch Vergleich mit einer authentischen Probe (Fa. LONZA) bewiesen.

Die ^1H -NMR-Daten zeigen, daß die Substanz vollständig enolisiert vorliegt.

Die $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe wird als Dublett bei 4.65 ppm ($J \approx 0.5$) registriert, das Methinproton tritt bei 4.95 ppm als Singulett in Resonanz und verschwindet bei D_2O -Zugabe, ein Beweis für dessen Acidität. Bei 12.58 ppm ist das eben-

falls austauschbare OH-Proton als stark verbreitertes Singulett zu erkennen.

Strukturbeweise für 11

Kernresonanz- und IR-Spektrum sprechen aufgrund der Bandenarmut für ein stark symmetrisches Molekül.

So zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum lediglich vier Resonanzorte, ein Triplett bei 1.31 ($J = 7.3$), ein Singulett bei 3.17, ein Quartett bei 4.25 ($J = 7.3$) und ein mit CF_3COOD austauschbares Singulett bei 12.16 ppm.

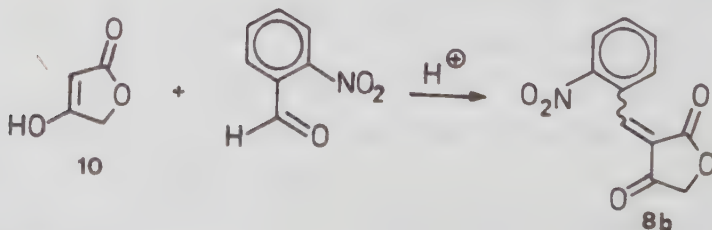
Durch Integration der Signale ergibt sich ein Protonenverhältnis von 3 : 2 : 2 : 1.

Im KBr-Spektrum absorbiert die Substanz bei 1665 und 1635 cm^{-1} , es wird der Molekülpeak bei m/z 256 (71.8 %) gefunden.

Diese Daten belegen die Struktur von 11 und beweisen gleichzeitig, daß die Substanz in fester und gelöster Form vollständig enolisiert vorliegt.

3.2.2 Kondensation von Tetronsäure mit aromatischen Aldehyden

ZIMMER³⁵⁾ hatte 1978 eine Synthese für 3-Benzyliden-2,4-(3*H*,5*H*)-furanione publiziert.



Er setzte dabei Tetronsäure (**10**) mit aromatischen Aldehyden in einer sauer katalysierten Aldolkondensation um und konnte auf diesem Wege erstmals 3-(2-Nitrobenzyliden)-2,4-(3*H*,5*H*)-furan-2,4-dion (**8b**) in 20 proz. Ausbeute darstellen. (Formelschema 14)

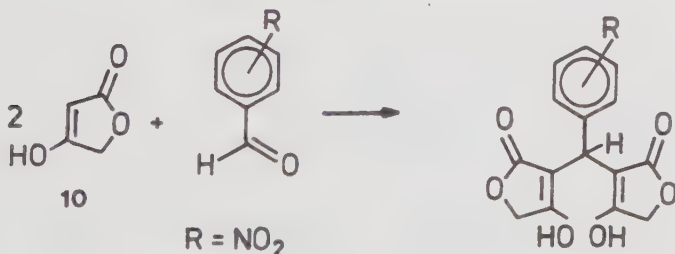
Beim Nacharbeiten der sehr allgemein gehaltenen Vorschrift führten die ersten Versuche regelmäßig zu schwarz-roten Ansätzen, die sich nicht aufarbeiten ließen.

Die systematische Variation der Reaktionsbedingungen zeigte, daß die Umsetzung stark temperatur- und zeitabhängig verläuft.

Die schließlich ermittelten Bedingungen (siehe Experimenteller Teil) ergaben ein gut reproduzierbares Verfahren, nach dem sich **8b** in Ausbeuten von 37-41 % d.Th. herstellen ließ.

Analog dieser Vorschrift waren dann auch die isomeren p- und m-Nitro-Derivate **8a,c** zugänglich.

Die Bildung von 2 : 1 Kondensationsprodukten **12**, wie sie von WOLFF ⁴⁵⁾ bei seinen Versuchen ausschließlich beobachtet worden war, ließ sich durch Verwendung eines großen Aldehyd-Überschusses stark reduzieren.

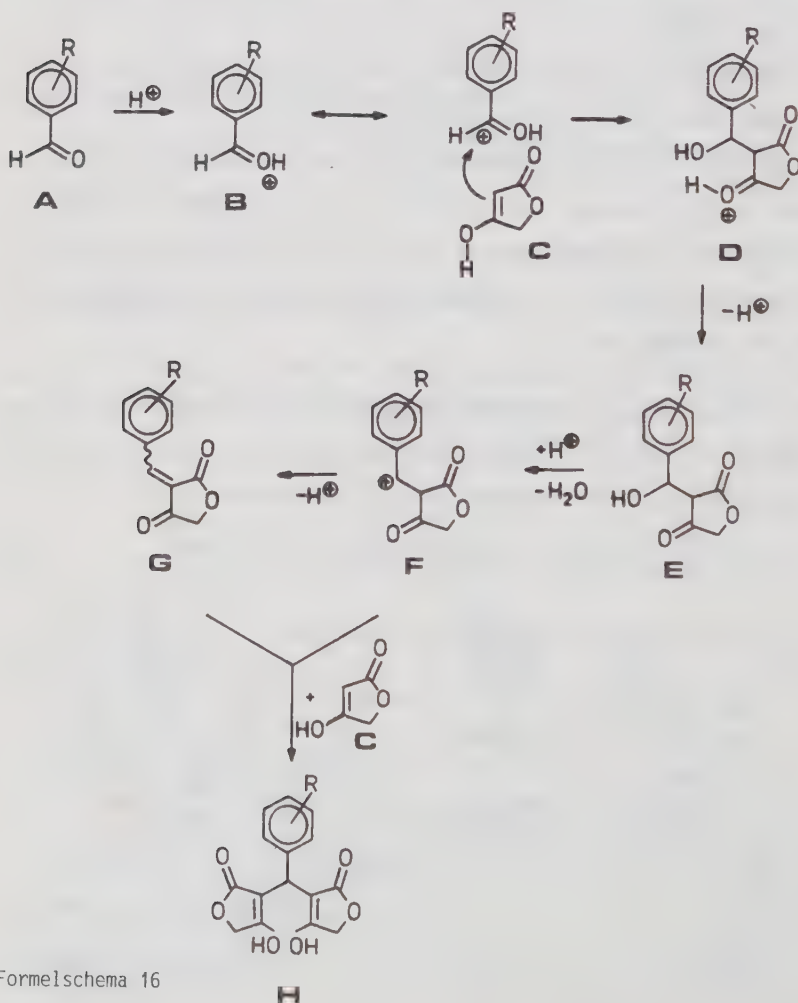


12	a	b
R	2-NO ₂	3-NO ₂

Formelschema 15

Für die Kondensation von Tetronsäure mit aromatischen Aldehyden läßt sich der folgende Reaktionsmechanismus formulieren ³⁶⁾. (Formelschema 16)

Protonierung des Aldehyds **A** ergibt das Oxonium-Carbenium-Ion **B**, an das sich das Enol **C** addieren kann. Das durch Deprotonierung aus **D** entstehende primäre Aldolprodukt **E** spaltet in einer säurekatalysierten E_1 -Reaktion Wasser



Formelschema 16

ab und ergibt so die Verbindung **6**.

Als vinyloge Carbonylverbindung stellt **6** wie auch das intermediär entstehende Carbeniumion **F** ein geeignetes Substrat für die Addition eines zweiten Moleküls **C** dar. Diese Reaktion führt schließlich zur Bildung der Bistetronsäure **H**.

Strukturbeweise für **8**:

Verhalten und spektroskopische Daten der auf zwei Wegen hergestellten Benzylidenfurandione **8** sind identisch.

Die durch Aldolkondensation dargestellten Verbindungen fallen ebenfalls als *E/Z*-Gemisch im Verhältnis von ca. 2 : 3 an.

Strukturbeweise für **12**:

Folgende Anhaltspunkte sprechen für die formulierte Struktur:

- Die farblosen Substanzen lösen sich leicht unter Gelbfärbung in kalter 10 proz. K_2CO_3 -Lösung, aus der sie beim Ansäuern unverändert wieder ausfallen.
- Mit Fe^{3+} zeigen sie in wässrigem EtOH eine den Tetronsäurederivaten **6** vergleichbare rotbraune Färbung.
- In den Festkörper-IR-Spektren finden sich im Carbonylbereich die beiden kennzeichnenden Absorptionen bei 1630 (**12b**) bzw. 1655 (**12a**) und ca. 1710 cm^{-1} .
- Im Kernresonanzspektrum (**12b**) treten die vier Protonen der CH_2 -O-Gruppen bei 4.59 und 4.62 ppm als AB-System mit $J = 16.0\text{ Hz}$ in Resonanz, das Methinproton findet sich bei 4.67 ppm als Singulett.
- Ms (**12b**) führt die Abspaltung von Tetronsäure ausgehend vom sehr kleinen Molpeak ($m/z\ 333$) zu $m/z\ 233$ (23.1 %), die weitere Fragmentierung ist

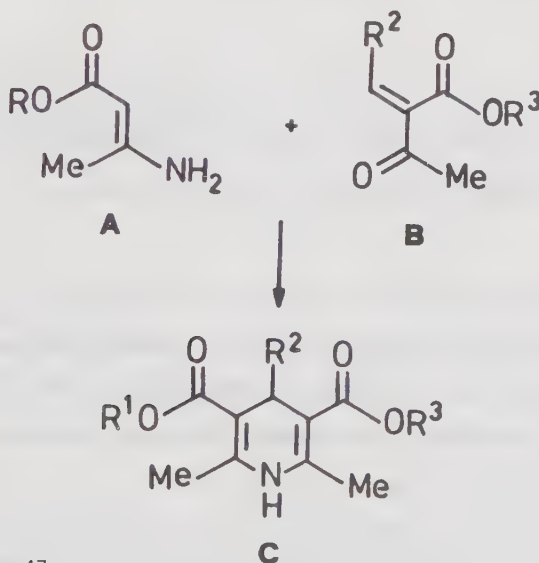
mit der der Benzylidenverbindung **8c** identisch.

Ein Vergleich der beiden Synthesewege für die Benzylidenfurandione **8** ergibt für die Dehydrierung nach BRÄUNIGER ³⁴⁾ Ausbeuten zwischen 14-17 % und für die Aldolkondensation nach ZIMMER ³⁵⁾ zwischen 10-13 % d.Th., jeweils auf den eingesetzten Acetessigester bezogen.

In Anbetracht der Anzahl der herzustellenden Vorstufen für die drei isomeren Verbindungen **8** und der allgemeinen Anwendbarkeit erweist sich hier der zweite Weg als überlegen.

4 Umsetzungen der Benzylidenfurandione **8** mit Acetessigester
bzw. Enaminoketonen **13**

Die cyclisierende MICHAEL-Kondensation von Aminocrotonsäureestern **A** an Alkyliden- bzw. Aralkylidenacetessigester **B** ist ein wesentlicher Teilschritt der Pyridinsynthese nach HANTZSCH ^{1, 46, 47}). Dabei sind die 1,4-Dihydropyridine **C** als stabile Zwischenprodukte isolierbar. (Formelschema 17)

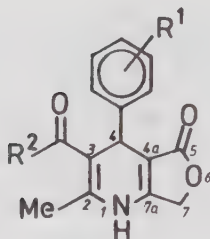


Formelschema 17

Diese Synthese erwies sich als in weiten Grenzen variationsfähig und zwar sowohl bezüglich der Substrate ^{7c, 8, 48 - 52}) als auch der Reaktionsbedingungen.

Üblicherweise werden die Komponenten mehrere Stunden in niedermolekularen Alkoholen erhitzt ^{4, 47}). Aber auch Umsetzungen in Eisessig, tert. Butanol oder in der Schmelze führten zum Erfolg ^{53 - 56}).

4.1 Synthese und Charakterisierung der 1,4-Dihydropyridine **14**



14	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R¹	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂
R²	O-Me	O-Me	O-Me	O-Et	O-Et	O-Et	Me	Me	Me

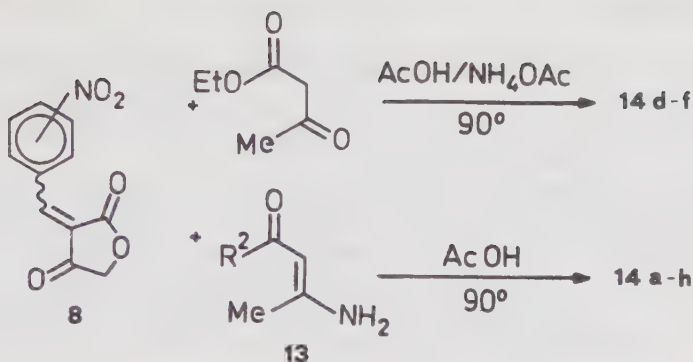
Die Darstellung der anellierten Dihydropyridine **14** (Nomenklatur nach IUPAC: 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-b]pyridin) gelang in Anlehnung an Vorschriften von SATO ⁵⁶⁾ sowohl durch Erhitzen von **8** mit Acetessigsäureethylester in AcOH/NH₄OAc als auch durch Erhitzen mit den β -Aminocrotonsäureestern bzw. Enaminoketonen **13** in Eisessig. (Formelschema 18)

Während die Ester **14a-f** in Ausbeuten bis zu 75 % d.Th. erhältlich waren, ergaben sich bei der Synthese der analogen Acetylverbindungen **14g-i** aus **8** und 2-Amino-2-penten-4-on (**13c**)* Probleme.

So konnte **14h** noch zu 25 % d.Th. und **14g** in Spuren isoliert werden. Die Entstehung von **14i** war dagegen nur noch dc zu vermuten, eine Aufarbeitung des komplexen Reaktionsgemisches gelang nicht.

Eine alternative Synthese für **14g,i** wird auf Seite 57 beschrieben.

* **13c** wurde nach der Vorschrift des Organikum ^{16b)} hergestellt.



13	a	b	c
R ²	O-Me	O-Et	Me

Formelschema 18

Die Verbindung **14f** ist bekannt, sie wurde von SATO⁵⁴⁾ bei der Synthese von 2-Hydroxymethyl-4-(2-nitrophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester infolge intramolekularer Umesterung als Nebenprodukt erhalten.

Bei der Herstellung der o-Nitroverbindungen **14c,f,i** wurde wegen deren Lichtempfindlichkeit (siehe auch Kap. 5) soweit wie möglich unter Lichtschutz gearbeitet.

Hier war auch ein Zusatz von 10 % Acetanhydrid zum Reaktionsmedium von Vorteil, damit ließ sich die Bildung von Produktgemischen (**16c,f**) unterdrücken und die Ausbeute erhöhen.

Strukturbeweise:

Im ^1H -Kernresonanzspektrum von **14h** (Abbildung 9) findet sich erwartungsgemäß jeweils ein Singulett für das Methinproton bei 5.06 und für das austauschbare NH-Proton bei 9.93 ppm.

Die diastereotopen Methylenprotonen bilden ein AB-System mit $J = 16.2\text{ Hz}$ und werden bei 4.83 und 4.88 ppm jeweils als Dublett registriert.

Die Singuletts bei 2.35 und 2.09 ppm repräsentieren zwei Methylgruppen. Durch Spektrenvergleich mit den Dihydropyridin-Estern wird das Signal bei höchstem Feld der Acetyl-Gruppe zugeordnet.

Im Aromatenbereich sind die folgenden Resonanzen sichtbar:

Das Triplett bei 7.61 ppm ($J = 7.7$) entspricht H-5, das verbreiterte Dublett bei 7.71 ppm ($J = 7.7$) H-6. Die der Nitro-Gruppe direkt benachbarten Protonen H-2 und H-4 überlagern sich zu einem Multipllett bei 8.06 ppm. Nach D_2O -Austausch ist ein verbreitertes Singulett (H-2) und ein angesplittetes Dublett (H-4) zu erkennen.

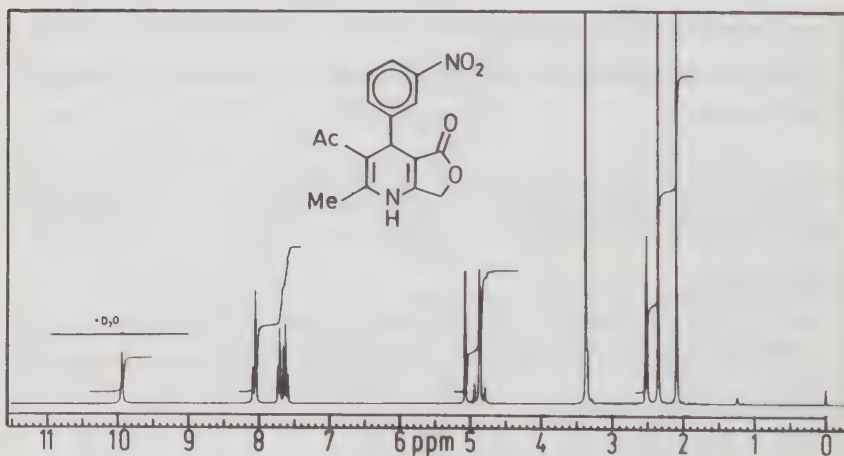


Abb. 9: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **14h** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Das IR-Spektrum von **14c** (Abbildung 10) zeigt eine charakteristische Bandenserie oberhalb von 2900 cm^{-1} , die typisch für die hergestellten Dihydropyridine ist.

Die Bande mit der höchsten Frequenz entspricht der NH-Valenzschwingung (3220 cm^{-1}). Bedingt durch die Konjugation mit dem Dihydropyridinring werden die Absorptionen der Carbonylgruppen zu kleineren Wellenzahlen verschoben ⁴⁷⁾ (CO-Lacton: 1730 cm^{-1} , CO-Ester: 1698 und 1670 cm^{-1}).

Die aromatische Nitro-Gruppe absorbiert bei 1525 und 1350 cm^{-1} .

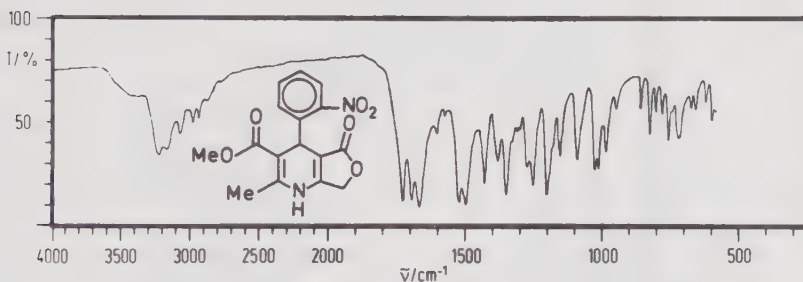


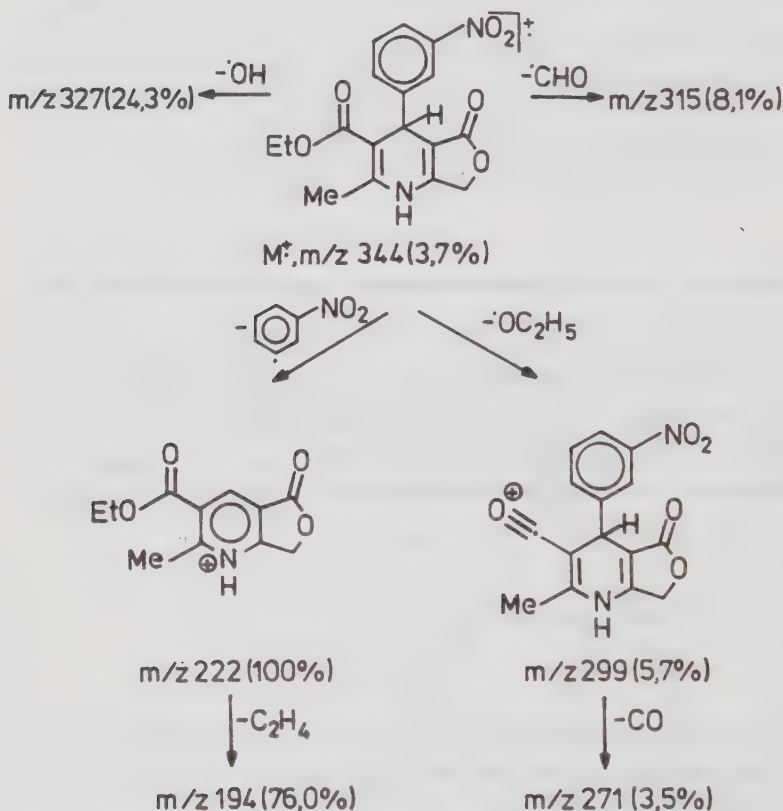
Abb. 10: IR-Spektrum von **14c** in KBr

In den UV-Spektren der Verbindungen **14** finden sich Absorptionen in drei Bereichen. Das langwelligste Maximum erscheint für die Dihydropyridin-Ester bei ca. 340 nm, bei den Acetylverbindungen ist es wegen des ausgeprägteren Merocyanin-Charakters um 10 - 20 nm bathochrom verschoben.

Bandenlage und -intensitäten zeigen gute Übereinstimmung mit literaturbekannten Daten ^{47, 58)}.

(siehe Abbildung 19, UV-Spektrum von **14b**).

Die Massenspektren der Dihydropyridine zeigen als typische Fragmentierung die Abspaltung des Nitroaromaten ^{47, 57)}, die jeweils zum Basispeak führt. Weitere Abbauschritte sind für **14e** im Formelschema 19 dargestellt.



Formelschema 19: Massenspektrometrischer Zerfall von **14e**

Abbildung 11 zeigt das ¹³C-NMR-Spektrum von **14b**. Nach Breitband-Entkopplung sind sechzehn getrennte Signale zu beobachten.

Während die Lage der aromatischen C-Atome durch Inkrementrechnungen ^{31c)}

abzuschätzen war, bereitete insbesondere die Identifizierung der Dihydropyridin-Kohlenstoffe Schwierigkeiten. Sie gelang erst durch Vergleich mit dem ^{13}C -NMR-Spektrum von 8-(3-Nitrophenyl)-1,3,4,5,7,8-hexahydrodifuro-[3,4-b;3',4'-e]pyridin-1,7-dion (**34b**)^{*}.

Bedingt durch den symmetrischen Aufbau dieser Substanz wurde ein stark vereinfachtes Spektrum erhalten.

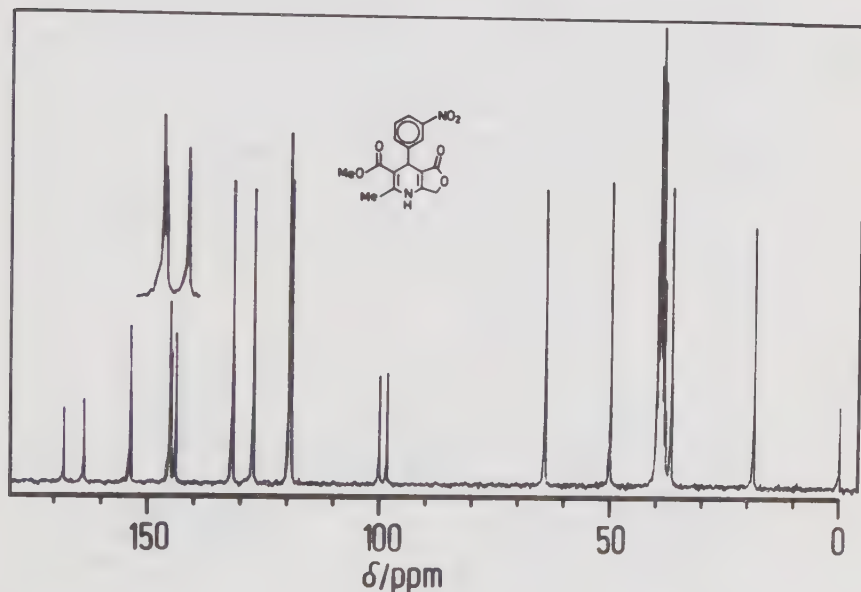
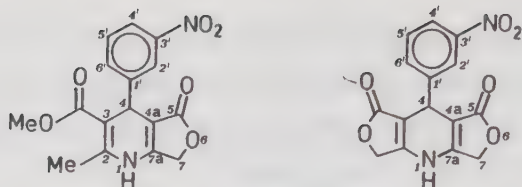


Abb. 11: ^{13}C -NMR-Spektrum von **14b** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (breitband-entkoppelt)

Einen Überblick über die Kohlenstoffresonanzen der beiden Verbindungen sowie deren Zuordnung gibt Tabelle 3.

^{*} Über die Synthese und Charakterisierung der Verbindung **34b** wird im Kap. 7.3 berichtet.



C-Atome	14b	berechnet	34b
C-1'	146.95 (s)	149.4	144.53 (s)
C-2'	121.94 (d)	121.2	122.36 (d)
C-3'	148.16 (s)	148.0	147.77 (s)
C-4'	121.65 (d)	120.7	121.78 (d)
C-5'	129.90 (d)	129.2	129.55 (d)
C-6'	134.41 (d)	132.5	134.79 (d)
C-2	148.30 (s)	-----	
C-3	100.40 (s)	-----	
C-4	37.40 (d)	-----	33.83 (d)
C-4a	102.15 (s)	-----	101.26 (s)
C-5	171.58 (s)	-----	170.68 (s)
C-7	65.39 (t)	-----	65.40 (t)
C-7a	156.99 (s)	-----	158.43 (s)
CO-Ester	167.21 (s)	-----	
CH ₃ -O	50.85 (q)	-----	
CH ₃	18.96 (q)	-----	

Tabelle 3: ¹³C-NMR-Daten von **14b** und **34b**.

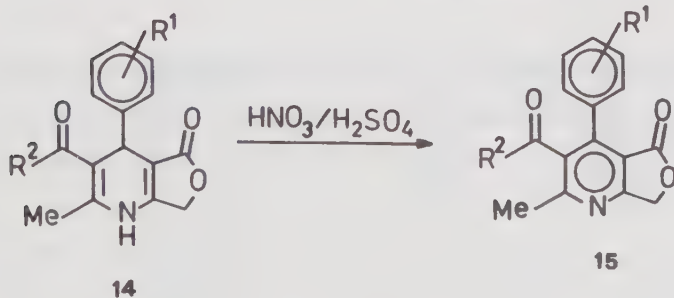
In Klammern die Signalmultiplizität in den off-resonance-Spektren
(Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die C-Atome von **34b**
abweichend von den IUPAC-Richtlinien nummeriert)

Ein Vergleich der erhaltenen Daten zeigt, daß nur für ein aromatisches Proton eine deutliche Differenz in der chemischen Verschiebung zwischen **14b** und **34b** auftritt.

Ein derartiger Unterschied ist aber nur für C-1' zu erwarten. Entgegen den berechneten Werten für C-1' und C-3' wird deshalb das Signal bei tieferem Feld C-3' zugeordnet.

In Übereinstimmung mit literaturbekannten Werten für $\alpha\beta$ -ungesättigte Carbonylverbindungen ^{26b, 59)} werden die Resonanzen für die β -ständigen C-Atome (C-2, C-7a) gegenüber den α -Kohlenstoffen (C-3, C-4a) bei tieferem Feld gefunden.

¹³C-NMR-Untersuchungen von PELTER ⁶⁰⁾ an Tetronsäurederivaten bestätigen die Zuordnung für die Fünfring-Kohlenstoffe.



14,15	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂
R ²	O-Me	O-Me	O-Me	O-Et	O-Et	O-Et	Me	Me	Me

Um die Struktur der Dihydropyridine **14** auch chemisch zu beweisen, wurde mit $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ⁶¹⁾ zu den korrespondierenden Pyridinen **15** oxidiert.

(Formelschema 20)

Die Verbindungen **15b** ⁶²⁾ und **15c** ^{10, 11)} sind beschrieben.

15c konnte als Metabolit von Nifedipin isoliert oder auch wie **15b** aus Pyridinvorstufen synthetisiert werden.

Strukturbeweise für **15**

Die fehlenden Resonanzen für das Methin- und NH-Proton in den ^1H -NMR-Spektren beweisen die gelungene Oxidation.

Während in den m- und p-Nitrophenylpyridinen die CH_2 -Gruppe des Lactons jetzt als Singulett in Resonanz tritt, wird bei den o-Nitroverbindungen weiterhin magnetische Inäquivalenz beobachtet. Der Grund dürfte eine behinderte Rotation des Nitroaromaten sein.

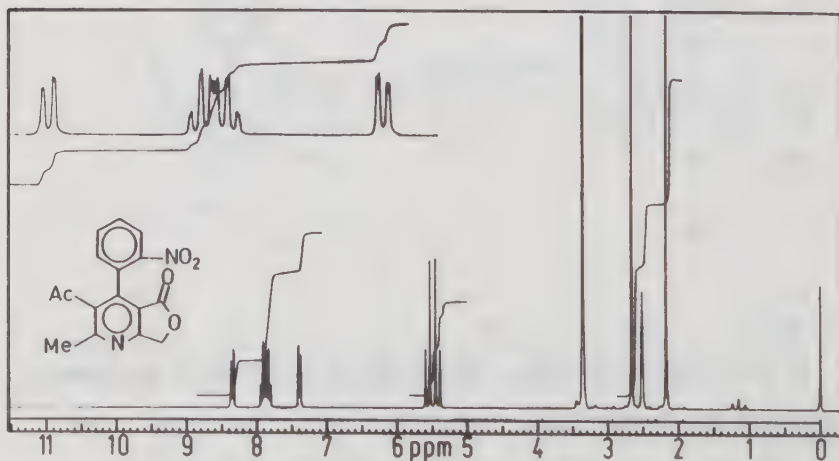


Abb. 12: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **15i** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Stellvertretend wird das Spektrum von **15i** vorgestellt.

(Abbildung 12)

Die Methylenprotonen werden als AB-System registriert (zwei Dubletts bei 5.41 und 5.54 ppm, $J = 16.4$). Die Methylgruppen erscheinen bei 2.17 ($\text{CH}_3\text{-CO}$) und 2.65 ppm ($\text{CH}_3\text{-C}$), sie sind gegenüber der Ausgangsverbindung zu tiefem Feld verschoben.

Die Signale der aromatischen Protonen sind sehr gut separiert und lassen sich nach 1. Ordnung interpretieren.

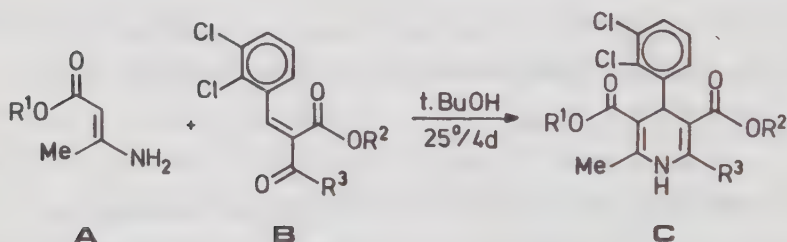
H-3 (8.33 ppm) und H-6 (7.37 ppm) werden jeweils als Doppeldublett, H-4 (7.82 ppm) und H-5 (7.89 ppm) wegen der zusätzlichen o-Kopplung jeweils als Doppeltriplett gefunden.

Die IR-Spektren zeigen 'normale' Absorptionen für die Carbonylgruppen: 1760 - 1775 cm^{-1} für CO-Lacton, 1720 - 1730 cm^{-1} für CO-Ester und ca. 1700 cm^{-1} für CO-Ac.

Die langwelligste Absorption wird in den Elektronenspektren im Bereich von 270 nm gefunden, was die Aufhebung eines Polymethin-Zustandes zugunsten eines aromatischen Systems beweist.

4.2 Synthese und Charakterisierung der Verbindungen 16

1980 berichtete das schwedische Unternehmen AKTIEBOLAGET HÄSLE FACK in einer Patentschrift ⁵⁵⁾ über die Synthese neuer 1,4-Dihydropyridine **C**, deren Darstellung durch Reaktion der Komponenten **A** und **B** in tert. Butanol bei Raumtemperatur gelang.



Formelschema 21

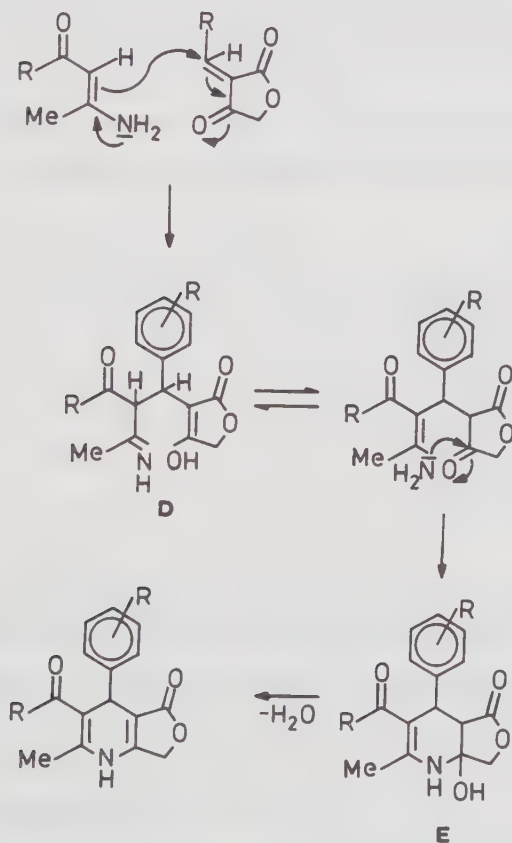
In analoger Weise sollten die Verbindungen **14** und insbesondere **14g,i** dargestellt werden.

Dc-Untersuchungen der Reaktionsansätze zeigten, daß in teilweise stark verkürzten Reaktionszeiten überraschenderweise nicht die 1,4-Dihydropyridine sondern Produkte entstanden waren, die nach ihrem Fließverhalten polarer sein mußten.

Die Isolierung dieser Substanzen **16** gelang nach verschiedenen Aufarbeitungsvarianten (siehe Experimenteller Teil) in akzeptablen Ausbeuten.

Strukturaufklärung:

Aufgrund von Folgereaktionen (siehe S. 56) und wegen der äußerst milden Bedingungen bei dieser Synthese wurde die Bildung einer Dihydropyridin-vorstufe vermutet.

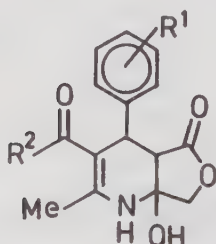


In Einklang mit dem Mechanismus der HANTZSCH-Synthese ⁴⁷⁾ (Formelschema 22) war dann entweder ein primäres MICHAEL-Addukt **D** oder das Hydroxytetrahydropyridin **E** zu erwarten.

Eine Unterscheidung zwischen diesen Konstitutionsisomeren sollte nach ihrem Säure-Base-Verhalten möglich sein.

Das MICHAEL-Addukt ist als Tetronsäurederivat zu formulieren (vergleiche die Verbindungen **6** und **12**) und damit in kalter 10 proz. K₂CO₃-Lösung löslich, während Verbindung **E** keine saure Gruppe aufweist.

Die isolierten Substanzen **16** sind erst beim Erwärmen mit verdünnter Carbonatlösung merklich löslich, daher ist Struktur **D** auszuschließen.



16	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	4-NO ₂ 3-NO ₂	2-NO ₂ 4-NO ₂	4-NO ₂ 3-NO ₂	2-NO ₂ 4-NO ₂	3-NO ₂ 4-NO ₂	2-NO ₂ 3-NO ₂	4-NO ₂ 3-NO ₂	2-NO ₂ 4-NO ₂	3-NO ₂ 4-NO ₂
R ²	O-Me	O-Me	O-Me	O-Et	O-Et	O-Et	Me	Me	Me

Hydroxytetrahydropyridine als Zwischenstufe bei der Dihydropyridinsynthese wurden zuerst von CHATTERJEA ⁶³⁾ isoliert und deren Struktur von MARSI und TORRE ⁶⁴⁾ bewiesen.

Strukturbeweise:

Das IR-Spektrum von **16f** (Abbildung 13) zeigt Absorptionen für ein isoliertes Fünfringlacton bei 1780 cm^{-1} und für einen $\alpha\beta$ -ungesättigten Ester, dessen Absorptionsfrequenz durch Konjugation mit der sekundären Aminogruppe bis auf 1660 cm^{-1} erniedrigt ist.

Zwei scharfe Banden bei 3370 und 3400 cm^{-1} sind der NH- bzw. OH-Absorption zuzuordnen. Die Lage dieser Banden ist größeren Schwankungen unterworfen, so absorbiert z.B. **16c** bei 3400 und 3550 cm^{-1} .

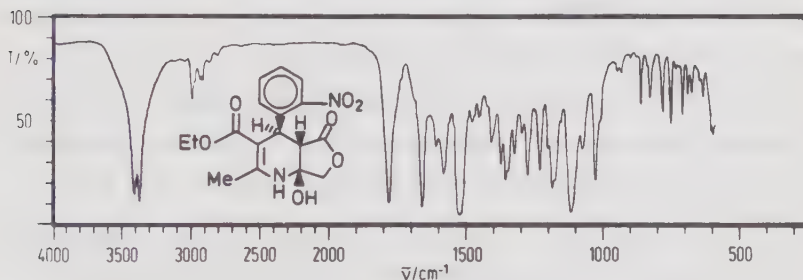


Abb. 13: IR-Spektrum von **16f** in KBr. (Nur ein Enantiomer ist formelmäßig dargestellt)

UV-spektroskopisch ist das langwelligste Maximum für die Ester **16a-f** bei ca. 270 nm und für die Acetylverbindungen **16g-i** bei ca. 280 nm zu beobachten. In diesem Bereich ist sowohl die Absorption des Nitroaromaten als auch die der Enaminoketone **13** zu erwarten.

(siehe Abbildung 19, UV-Spektrum von **16b**)

Die 70 eV Massenspektren zeigen als Peak höchster Masse entweder das Fragmentation $M^+ - 18$ oder einen Molpeak geringer Intensität, aus dem primär Dehydratisierung zum entsprechenden Dihydropyridin eintritt.

Nachfolgend ist dann unter anderem der typische Abbau der Dihydropyridine zu beobachten.

Die ^1H -Kernresonanzspektren der Tetrahydropyridine in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ sind sich sehr ähnlich. Stellvertretend wird daher das Spektrum von **16a** diskutiert. (Abbildung 14)

Die Resonanzen für zwei Methylgruppen erscheinen nur geringfügig gegenüber dem 1,4-Dihydropyridin **14a** verschoben bei 2.33 ppm ($\text{CH}_3\text{-C}$) und 3.37 ppm ($\text{CH}_3\text{-O}$, teilweise überlagert vom Wasserpeak in DMSO).

Das AB-System der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe wird bei 4.04 und 4.17 ppm ($J = 8.5$) jeweils als Dublett registriert. Die Inäquivalenz der Methylenprotonen ist durch das benachbarte Asymmetriezentrum zu erklären.

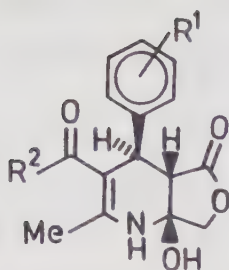
Bei 7.52 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 8.7$) und 8.12 ppm (d, 2H, H-3, H-5, $J = 8.7$) sind die Signale für einen p-substituierten Nitroaromaten zu erkennen.

Charakteristisch sind zwei mit D_2O austauschbare Singulets bei 6.11 (OH) und 7.59 ppm (NH) sowie insbesondere zwei weitere Singulets, die den Methinprotonen an C-4 (4.38 ppm) und C-4a (3.37 ppm) zugeordnet werden.

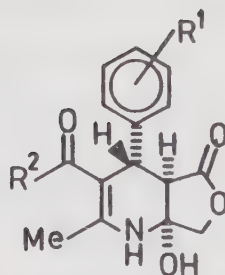
Aus der fehlenden vicinalen Kopplung dieser Protonen ergibt sich nach der KARPLUS-CONROY-Kurve^{26c)} ein DIEDER-Winkel von ca. 90° zwischen den beiden CH-Bindungen.

Untersuchungen an DREIDING-Modellen ergaben dann, daß unter dieser Bedingung von den vier theoretisch möglichen Racematen (drei Chiralitätszentren) nur das mit den unten angegebenen Konfigurationen vorliegen konnte.

Darin stehen die OH-Gruppe und der Wasserstoff am Brückenkopfatom cis-



4R, 4aS, 7aS



4S, 4aR, 7aR

ständig, der Wasserstoff an C-4 zum Nachbarproton dagegen trans-ständig zueinander.

Von den zwei möglichen Konformationen liegen in der energieärmsten Form mit Ausnahme von C-7a alle C-Atome des Sechsrings in einer Ebene. In dieser Konformation ist die OH-Gruppe axial, das Proton an C-4a pseudoäquatorial angeordnet.

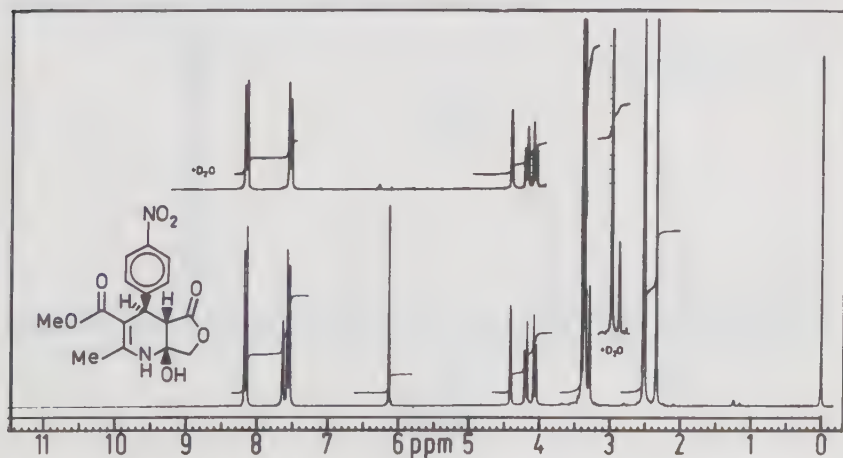


Abb. 14: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **16a** in $[\text{D}_6]$ DMSO. (Nur ein Enantiomer ist formelmäßig dargestellt)

Das ^{13}C -NMR-Spektrum von **16e** (Abbildung 15) bestätigt die formulierte Struktur. Im Vergleich zum Dihydropyridin **14b** treten die aromatischen Kohlenstoffe nahezu unverändert in Resonanz.

Für das jetzt isolierte Lacton-Carbonyl-C-Atom findet sich bei 174.01 ppm ein Signal. Die Tieffeldverschiebung fällt mit ca. 2.4 ppm gegenüber **14b** geringer als erwartet aus.

C-7a tritt bei 81.64 ppm in Resonanz.

Die deutlich verschobenen Werte für die olefinischen Kohlenstoffe zeigen die veränderte Ladungsverteilung im Molekül an.

Chemische Verschiebung und Zuordnung der ^{13}C -Resonanzen sind in Tabelle 4 zusammengefaßt.

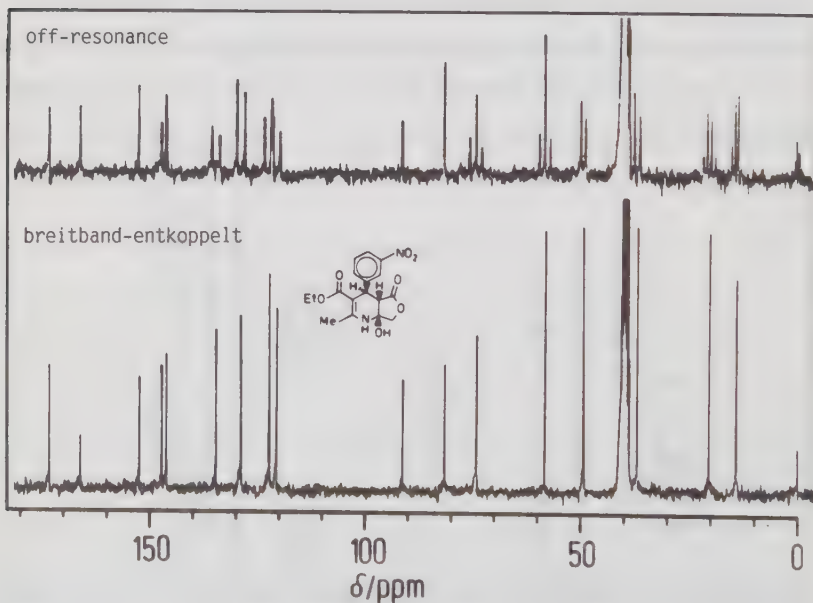
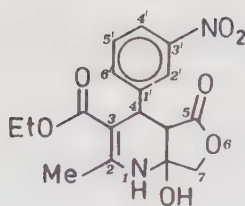


Abb. 15: ^{13}C -NMR-Spektrum von **16e** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (Es ist nur ein Enantiomer formelmäßig dargestellt)



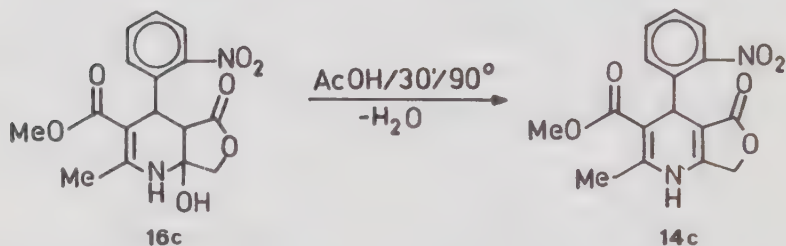
C-5	174.01 (s)	C-3	91.37 (s)
CO-Ester	166.69 (s)	C-7a	81.64 (s)
C-2	152.93 (s)	C-7	74.26 (t)
C-3'	147.70 (s)	CH ₂ -Ester	58.17 (t)
C-1'	146.61 (s)	C-4a	49.32 (d)
C-6'	134.95 (d)	C-4	36.90 (d)
C-5'	129.17 (d)	CH ₃ -C	20.28 (q)
C-2'	122.62 (d)	CH ₃ -Ester	14.07 (q)
C-4'	120.90 (d)		

Tabelle 4: ¹³C-NMR-Daten von **16e**

In Klammern die Signalmultiplizität im off-resonance-Spektrum

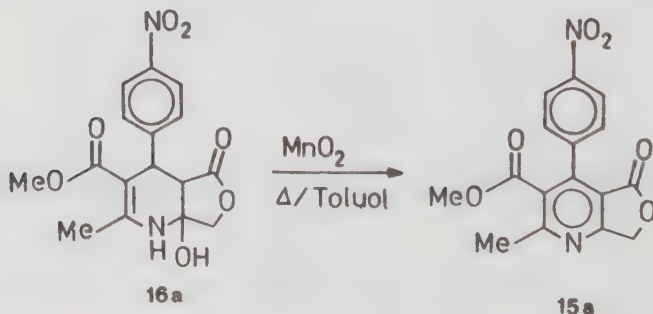
Die Struktur der Verbindungen **16** konnte chemisch durch die folgenden Reaktionen abgesichert werden:

1. Durch Erwärmen von **16c** in Eisessig wurde nahezu quantitativ **14c** erhalten. Zur Darstellung von **14g,i** war dieses Verfahren nicht geeignet, da größtenteils Zersetzung (wahrscheinlich unter Ringöffnung) eintrat.



Formelschema 23

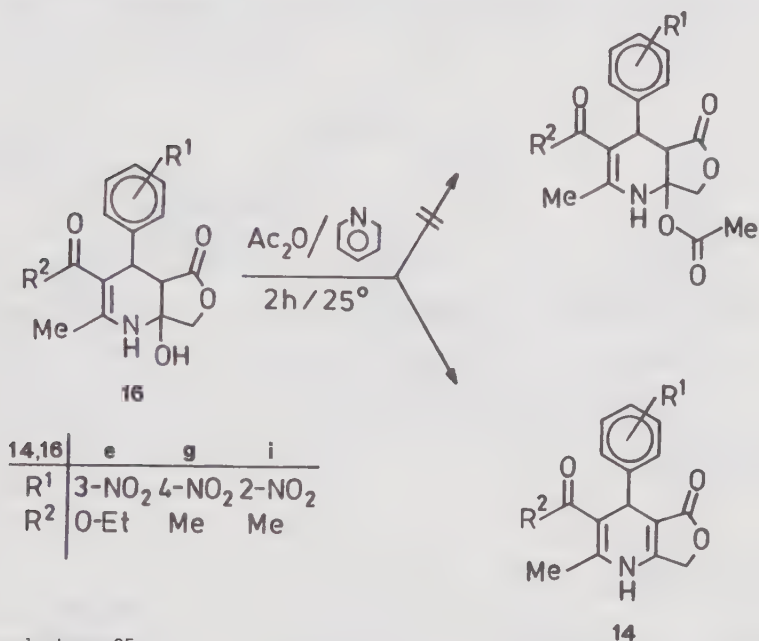
2. Die Umsetzung von **16a** mit aktiviertem Mangandioxid in siedendem Toluol führte zum Pyridin **15a**. Die Bildung von Zwischenprodukten war dc nicht nachweisbar.



Formelschema 24

3. Versuche, die OH-Gruppe mit Acetanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur zu acetylieren, schlugen fehl. Stattdessen erfolgte Dehydratisierung und es resultierten die entsprechenden Dihydropyridine.

Auf diesem Wege waren jetzt auch die Verbindungen **14g,i** in guten Ausbeuten zugänglich.



Formelschema 25

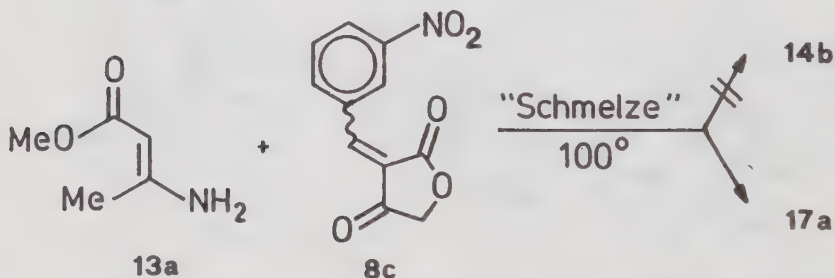
Strukturbeweise:

Die auf zwei Wegen hergestellten Verbindungen **14c,e,g** und **15a** lieferten identische Spektren und Schmelzpunkte.

Die Struktur von **14i** konnte durch Spektrenvergleich mit den isomeren Verbindungen **14g,h** eindeutig belegt werden.

4.3 Synthese und Charakterisierung der Dihydrophthalide 17

Die Umsetzung von **8c** mit überschüssigem 3-Aminocrotonsäuremethylester (**13c**) bei 100° ergab in Ausbeuten bis zu 50 % d.Th. gelbe Kristalle, die nicht mit dem erwarteten 1,4-Dihydropyridin **14b** identisch waren.



Formelschema 26

Strukturaufklärung:

Aufgrund des Massenspektrums (M^+ : m/z 330) und der Verbrennungsanalyse kann für **17a** die Summenformel $C_{16}H_{14}N_2O_6$ aufgestellt werden.

Da es sich demnach um ein Strukturisomer von **14b** handelt, ist die Isolierung einer Dihydropyridinvorstufe auszuschließen.

IR-spektroskopisch (Abbildung 16) sind die charakteristischen Banden für eine aromatische Nitrogruppe (1520 und 1350 cm^{-1}) zu erkennen.

Absorptionen bei 1710 und 1665 cm^{-1} sprechen wieder für ein α,β -ungesättigtes Fünfringlacton und für eine konjugierte Estercarbonylgruppe. (Vergleiche auch Abb. 10, S. 41)

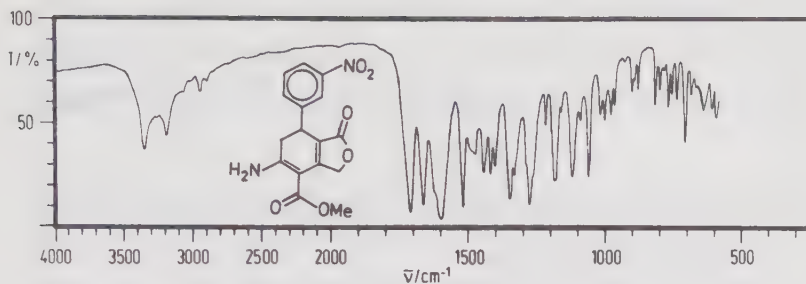


Abb. 16: IR-Spektrum von **17a** in KBr

Zwei Banden bei 3350 und 3190 cm^{-1} sowie zwei mit D_2O austauschbare, verbreiterte Singulett (8.76 und 9.04 ppm) im ^1H -NMR-Spektrum (Abbildung 17) können in Einklang mit der aufgestellten Strukturformel nur als NH_2 -Gruppe interpretiert werden. Die unterschiedliche chemische Verschiebung kann durch Beteiligung eines NH -Protons an einer intramolekularen Wasserstoffbrücke erklärt werden.

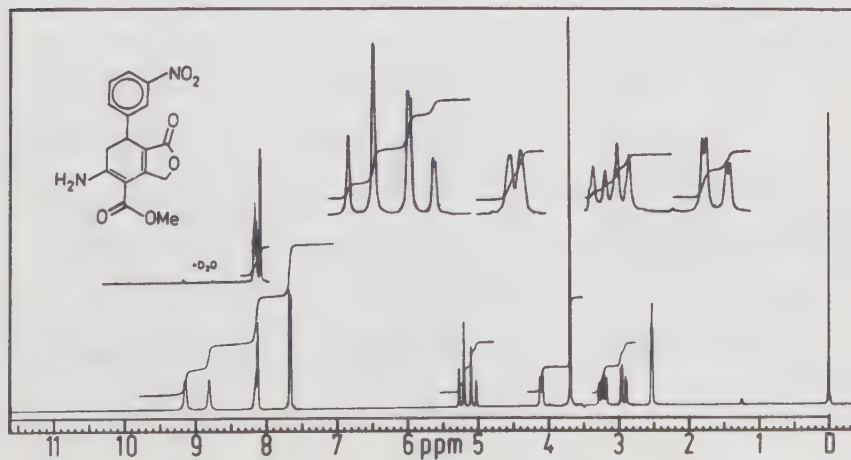
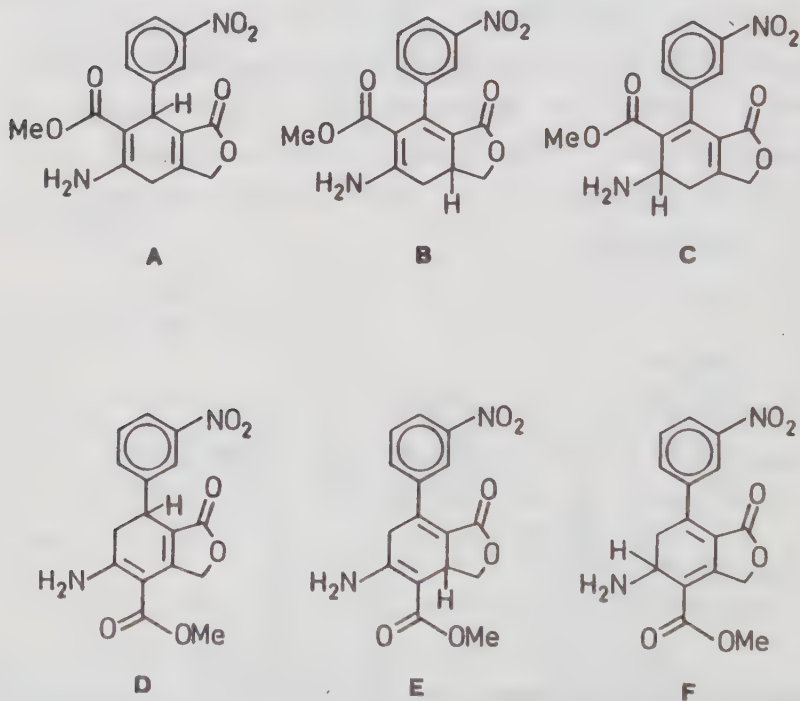


Abb. 17: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **17a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Neben vier aromatischen Protonen im Verhältnis 2 : 2 (7.62 ppm, *s*d; 8.09 ppm, *m*) ist nur ein Singulett bei 3.69 ppm zu erkennen, das drei Protonen repräsentiert. Die chemische Verschiebung ist typisch für eine Estermethylgruppe.

Demzufolge muß die zweite Methylgruppe des Aminocrotonsäureesters an der Reaktion beteiligt gewesen sein.

Ohne Berücksichtigung mechanistischer Aspekte kommen dann für **17a** die folgenden Strukturen in Betracht:



Alle abgebildeten Strukturformeln enthalten zwei Methylengruppen und ein Methinproton.

Im Kernresonanzspektrum treten zwei Protonen bei 5.05 (dd, $J = 17.8$, $J = 1.3$) und 5.20 ppm (d, $J = 17.8$) in Resonanz.

Ein Methinproton erscheint als Multipllett in Form eines stark verbreiterten Dubletts bei 4.08 ppm.

Signale für zwei weitere Protonen werden bei 2.91 (dd, $J = 16.8$, $J = 2.6$) und 3.20 ppm (dd, $J = 16.8$, $J = 8.4$) registriert.

Doppelresonanzexperimente (Abbildung 18) belegen die folgenden Spin-Spin-Kopplungen:

Nach Einstrahlen der Resonanzfrequenz bei 4.08 ppm (Abb. 18a) wird bei 2.91 und 3.20 ppm jeweils ein Dublett mit identischer Kopplung ($J = 16.8$) registriert. Das Dublett bei 5.20 ppm erscheint unverändert, während die vier Linien bei 5.05 ppm durch Wegfall der kleineren Kopplung zu einem Dublett vereinfacht werden.

Durch Einstrahlung bei 5.12 ppm (Abb. 18b) wird das Signal für das Methinproton schärfer, statt eines breiten Dubletts ist jetzt ein Doppeldublett mit $J = 8.4$ und $J = 2.6$ Hz zu erkennen.

Strahlt man schließlich bei 3.20 ppm ein (Abb. 18c), so wird sowohl bei 4.08 als auch bei 2.91 ppm nur noch ein verbreitertes Singulett beobachtet.

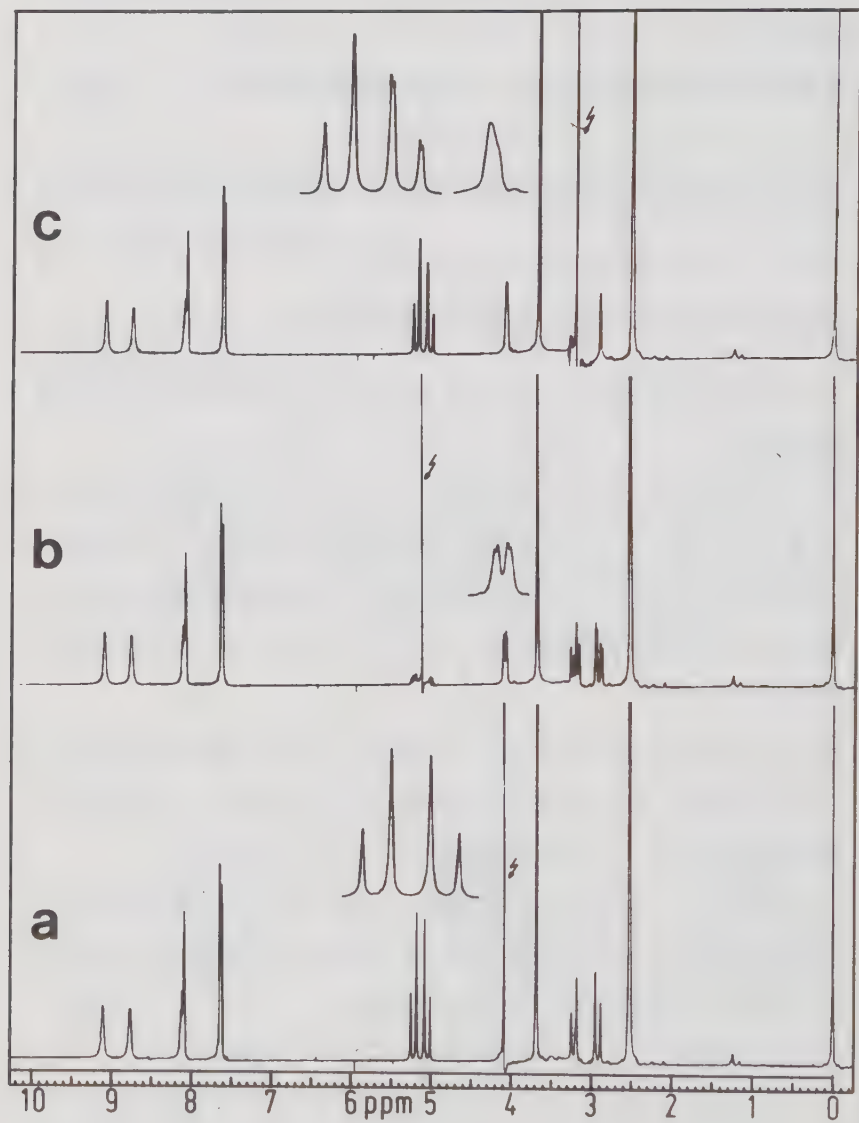


Abb. 18a-c: Doppelresonanz-Spektren von **17a** in $[D_6]DMSO$

Zusammenfassend ergibt sich somit folgendes Bild:

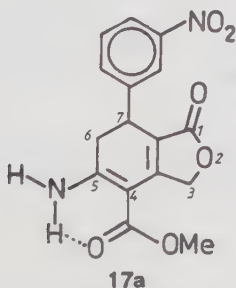
1. Zwei inäquivalente Methylenprotonen (2.91 und 3.20 ppm) bilden mit einem benachbarten Methinproton (4.08 ppm) ein ABX-System.
2. Zwei weitere Methylenprotonen (5.05 und 5.20 ppm) bilden ein AB-System.
3. Das Methinproton zeigt nur mit einem dieser Methylenprotonen eine kleine Kopplung. Es handelt sich also mit einiger Sicherheit um eine 'longe-range'-Kopplung.

Da das AB-System bei tiefstem Feld der $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe zuzuordnen ist, entfallen damit die Strukturen **A**, **B** und **E**.

Eine Unterscheidung zwischen **C**, **D** und **F** ist aufgrund des Säure-Base-Verhaltens möglich. Während für den vinylogen Amid-Ester **D** nur eine sehr geringe Basizität zu erwarten ist, sollten **C** und **F** in verdünnten Säuren löslich sein.

17a ist unlöslich in 10 proz. HCl.

Berechnungen nach SHOOLERY ^{27d)} für das Methinproton bestätigen die getroffene Zuordnung.

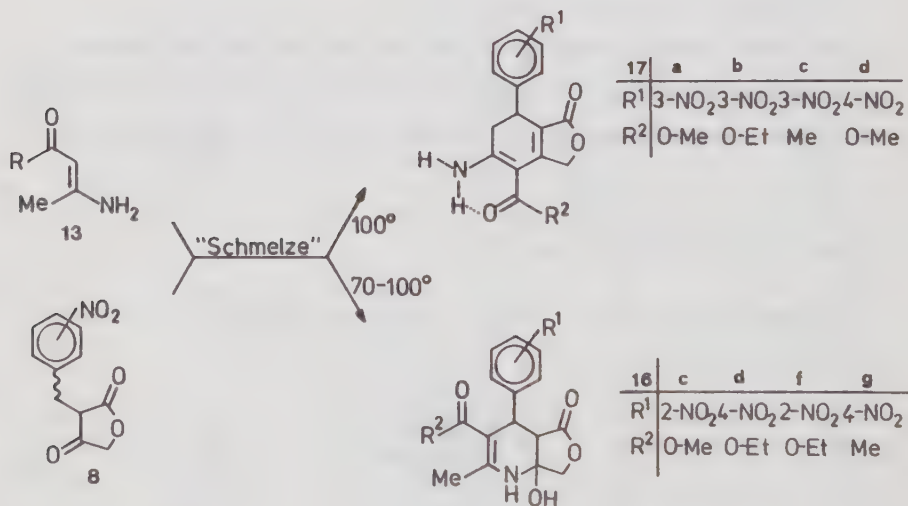


Aufgrund dieses unerwarteten Reaktionsproduktes wurden weitere Versuche durchgeführt. (Formelschema 28)

8c setzte sich mit den Enaminoketonen **13** einheitlich zu den 6,7-Dihydrophthaliden **17a,b,c** um.

Unter den gleichen Bedingungen reagierte die o-Nitrobenzylidenverbindung **8b** zu den bereits auf anderem Wege erhaltenen Hydroxytetrahydropyridinen **16c,f**.

8a ergab schließlich mit 3-Aminocrotonsäuremethylester (**13a**) die Verbindung **17d**, während aus den Reaktionsansätzen mit **13b,c** nur die Tetrahydropyridine **16d,g** isoliert werden konnten.



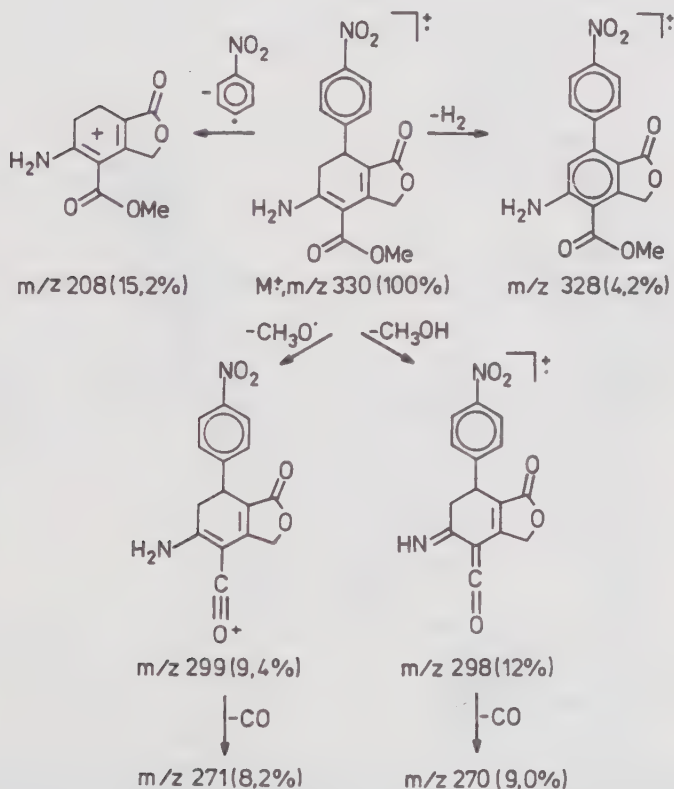
Formelschema 28

Strukturbeweise:

Die spektroskopischen Daten der auf zwei Wegen hergestellten Verbindungen **16c,d,f,g** stimmen überein.

Die Dihydrophthalide **17** sind anhand der charakteristischen ^1H -NMR-Spektren sicher zu identifizieren. (vergl. Abb. 17)

In den Massenspektren ist der Molpeak gleichzeitig Basispeak. Einige Abbau-schritte von **17d** sind im Formelschema 29 dargestellt.



Formelschema 29: Massenspektrometrischer Zerfall von **17d**

In den UV-Spektren sind zwei ausgeprägte Absorptionsmaxima bei ca. 275 nm für die Ester **17a,b,d** bzw. 298 nm für das Keton **17c** und bei 340 nm sichtbar.

Abbildung 19 zeigt die Unterschiede hinsichtlich Lage und Intensität der Absorptionsbanden zwischen Dihydropyridin **14b**, Tetrahydropyridin **16b** und Dihydrophthalid **17a**.

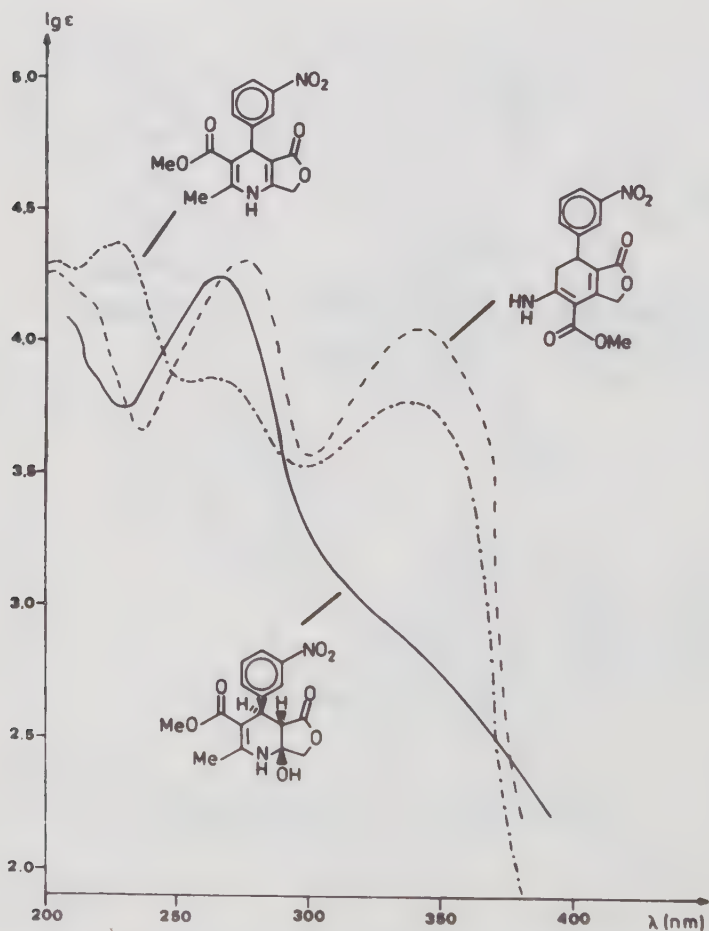


Abb. 19: UV-Spektren von **14b** und **17a** in MeOH und von **16b** in Dioxan

Im ^{13}C -NMR-Spektrum von **17a** finden sich in Einklang mit der formulierten Struktur ein primäres sowie zwei sekundäre C-Atome. (Abbildung 20)

Neben dem bereits bekannten Muster für die sechs Kohlenstoffe des m-Nitroaromaten (vergl. Abb. 11 und 15) werden bei tiefstem Feld zwei Peaks für die α,β -ungesättigten Carbonyl-C-Atome registriert. Die ppm-Werte sind mit denen von **14b** vergleichbar.

Der gegenüber den Dihydropyridinen veränderte Molekülaufbau macht sich in einer deutlichen Verschiebung der vier olefinischen Kohlenstoffresonanzen bemerkbar.

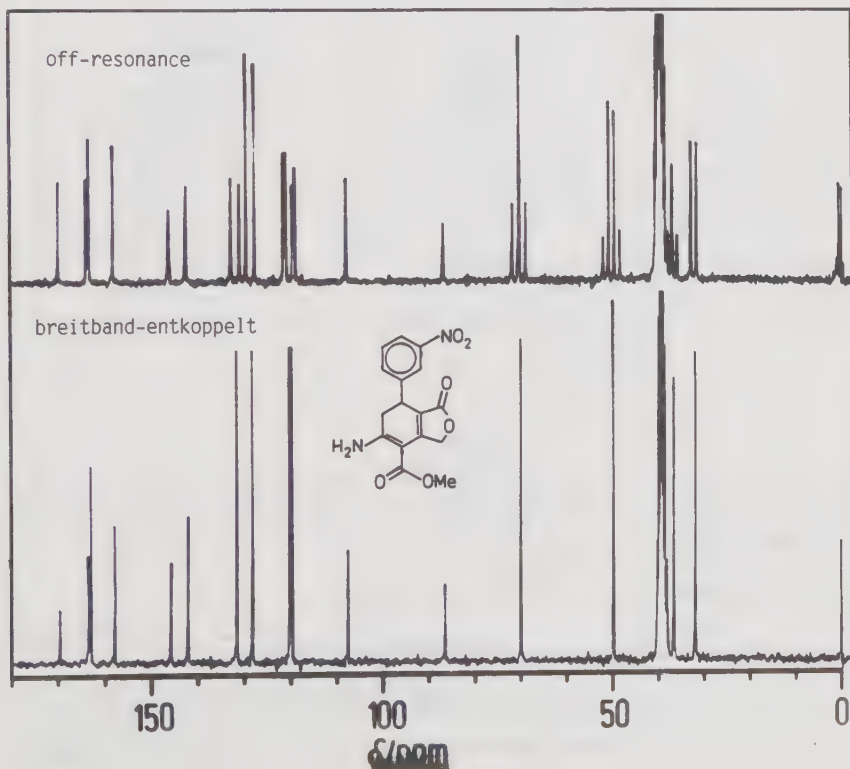
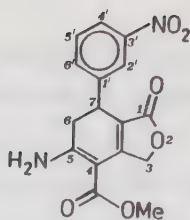


Abb. 20: ^{13}C -NMR-Spektrum von **17a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$



C-1	172.55 (s)	C-2'	122.00 (d)
CO-Ester	166.28 (s)	C-4'	121.63 (d)
C-3a	165.84 (s)	C-7a	109.29 (s)
C-5	160.59 (s)	C-4	87.79 (s)
C-3'	148.32 (s)	C-3	71.01 (t)
C-1'	144.50 (s)	CH ₃ -O	50.50 (q)
C-6'	133.65 (d)	C-6	37.11 (t)
C-5'	130.34 (d)	C-7	32.37 (d)

Tabelle 5: ¹³C-NMR-Daten von **17a**

In Klammern die Signalmultiplizität in den off-resonance-Spektren

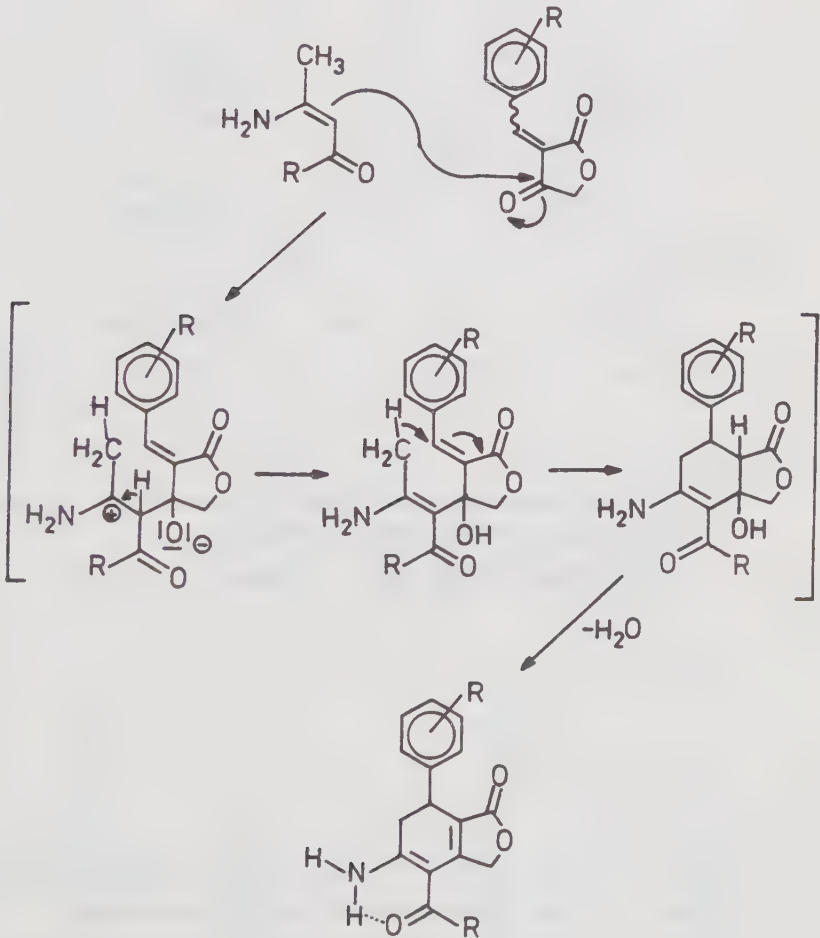
Für die Entstehung der Dihydrophthalide wird der folgende Reaktionsmechanismus postuliert:

(Formelschema 30)

Nach nucleophiler Addition des Enamins an die 4-Oxo-Gruppe des Furandions reagiert die vinyllog-acide Methylgruppe in einer MICHAEL-Addition unter Ringschluß. Anschließende Dehydratisierung ergibt die isolierten Verbindungen.

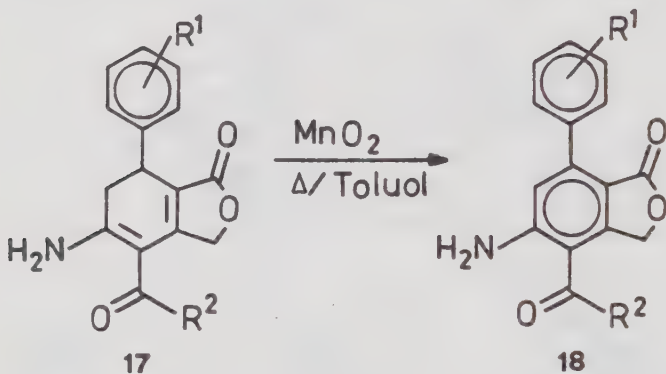
Diese Reihenfolge der Reaktionsschritte erscheint sinnvoller als die primäre

MICHAEL-Addition, weil dann eine vollständig enolisierte Tetronsäure als Zwischenprodukt den Ringschluß verhindern dürfte.



Chemisch konnte die Dihydrophthalid-Struktur durch Dehydrierung zu den entsprechenden Phthaliden **18** bewiesen werden.

Die Oxidation mit aktiviertem Mangandioxid gelang in guten Ausbeuten.



17,18	a	b	c	d
R ¹	3-NO ₂	3-NO ₂	3-NO ₂	4-NO ₂
R ²	O-Me	O-Et	Me	O-Me

Formelschema 31

Strukturbeweise:

Das KBr-Spektrum von **18a** (Abbildung 21) zeigt neben zwei scharfen NH-Banden (3340 und 3460 cm⁻¹) drei intensive Absorptionen im Carbonylbereich.

Die Banden bei 1750 und 1705 cm⁻¹ sind dem Lacton bzw. Ester zuzuordnen, die breite Bande bei 1625 cm⁻¹ ist durch C=C-Valenzschwingungen bedingt.

Ähnlich wie beim Übergang vom Dihydropyridin zu Pyridin ist auch hier eine Verschiebung der Carbonylabsorptionen zu höheren Wellenzahlen zu beobachten.

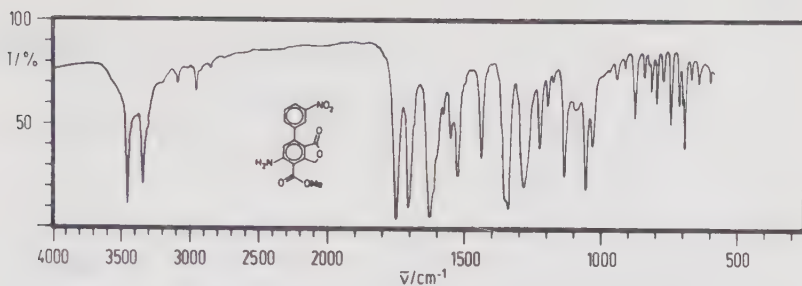


Abb. 21: IR-Spektrum von **18a** in KBr

Strukturbeweisend sind die ^1H -NMR-Spektren.

Für **18b** werden im Aromatenbereich sieben Protonen gefunden. (Abbildung 22)

Das Singulett bei 6.94 ppm entspricht CH-6.

Die Protonen des Nitroaromaten werden bei 8.31 (H-2, H-4) als verbreitertes Singulett, bei 7.94 als Dublett (H-6, $J = 7.7$) sowie bei 7.75 ppm als

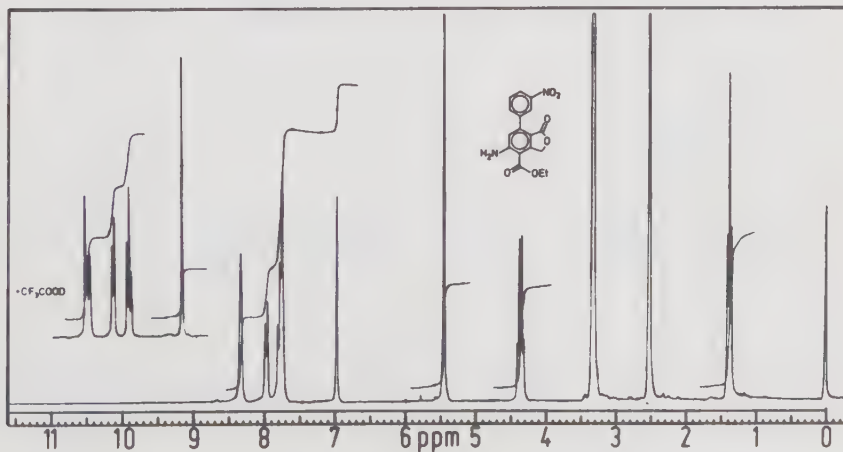


Abb. 22: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **18b** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Triplett registriert (H-5, $J = 7.7$).

Dem Triplett ist ein Singulett (7.72 ppm) überlagert, das nach CF_3COOD -Austausch verschwindet und die NH_2 -Protonen repräsentiert.

Durch den Austausch bedingt erscheinen jetzt auch die Signale für H-2 (s) und H-4 (d, $J = 7.7$) getrennt.

Für den Ethylester werden ein Triplett bei 1.37 und ein Quartett bei 4.33 ppm mit $J = 7.0$ Hz gefunden.

Die CH_2 -Gruppe des Lactons tritt bei 5.43 ppm als Singulett in Resonanz.

Ein Vergleich der Elektronenspektren von gelbem **17c** und farblosem **18c** zeigt die folgenden charakteristischen Unterschiede: (Abbildung 23)

1. Ein neues, sehr intensives Maximum bei 260 nm
2. Eine hypochrome Rotverschiebung der langwelligsten Absorptionsbande um ca. 20 nm
3. Das Maximum bei 298 nm ist leicht zu kürzerer Wellenlänge verschoben

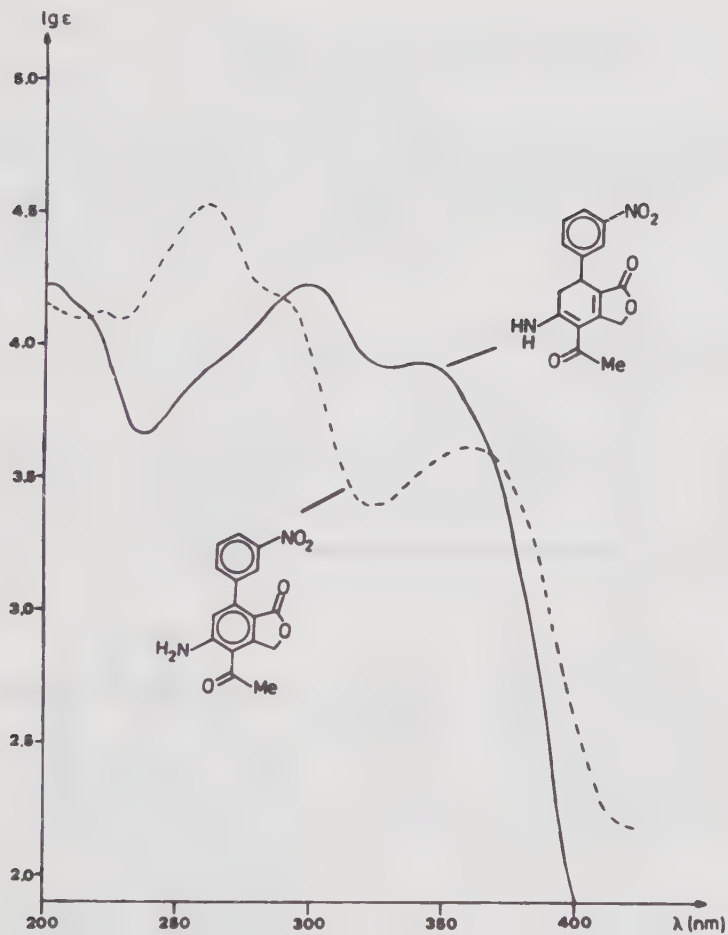


Abb. 23: UV-Spektren von **17c** und **18c** in MeOH

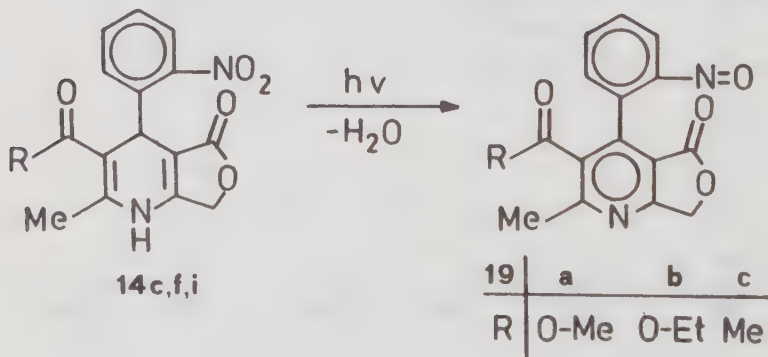
5 Reaktionen der o-Nitro-Verbindungen 14, 15 (c,f,i)

5.1 Photochemische Dehydratisierung von 14c,f,i

Die Photoinstabilität von o-Nitrophenyl-1,4-dihydropyridinen wurde erstmals von HINKEL ⁶⁵⁾ beschrieben. Arbeiten von BERTON und BROWN ⁶⁶⁾ und insbesondere von KLIMEK ⁶⁷⁾ ist die Aufklärung der zugrunde liegenden Reaktion zu verdanken.

Danach findet bei Lichteinwirkung eine intramolekulare Redoxreaktion statt, die unter Wasserabspaltung zum 2-Nitrosophenylpyridin führt.

Die gelben Acetonlösungen von 14c,f,i verfärbten sich bei Bestrahlung mit Sonnenlicht intensiv grün. Nach Aufarbeitung resultierten in guten Ausbeuten die grünen bis blaugrünen Nitrosoverbindungen 19.



Strukturbeweise:

IR-spektroskopisch (**19b**, Abbildung 24) wird eine für monomere aromatische Nitrosogruppen typische Bande bei 1500 cm^{-1} gefunden ^{31d)}.

Die Carbonylabsorptionen bei 1765 und 1725 cm^{-1} sind gegenüber der Ausgangssubstanz in charakteristischer Weise zu höheren Wellenzahlen verschoben und beweisen die Oxidation des Dihydropyridinringes.

(Vergleiche auch die IR-Daten von **14f** und **15f**)

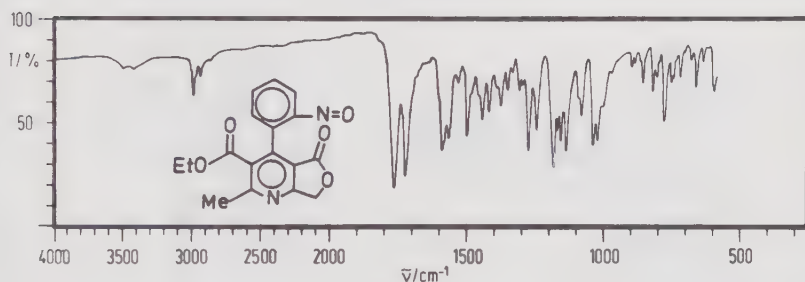


Abb. 24: IR-Spektrum von **19b** in KBr

In den Massenspektren finden sich die erwarteten Molekülionenspitzen bei m/z 312 (**19a**), m/z 326 (**19b**) und m/z 296 (**19c**). Als Primärfragmentierung wird jeweils NO-Abspaltung beobachtet.

UV-spektroskopisch sind die Nitrosoverbindungen durch ein deutliches Maximum bei ca. 280 nm und eine Absorption bei 310 nm charakterisiert. Die ermittelten Werte zeigen gute Übereinstimmung mit literaturbekannten Daten analoger Verbindungen ⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **19a** (Abbildung 25) zeigt neben zwei Singulets bei 2.75 ($\text{CH}_3\text{-C}$) und 3.47 ($\text{CH}_3\text{-O}$) das schon bekannte AB-System für die $\text{CH}_2\text{-O-}$

Gruppe bei 5.47 (d) und 5.53 ppm (d) mit $J = 16.4$ Hz.

Für die aromatischen Protonen konnte aufgrund von Doppelresonanzversuchen die folgende Zuordnung getroffen werden:

H-4 erscheint als Doppeltriplett bei 7.99 ppm. H-3 (7.67 ppm, dd) und H-5 (7.68 ppm, dt) überlagern sich zu einem Multiplett, während H-6 bei 6.72 ppm als Doppeldublett in Resonanz tritt.

Die extreme Abschirmung für H-6 dürfte durch sterische Faktoren bedingt sein.

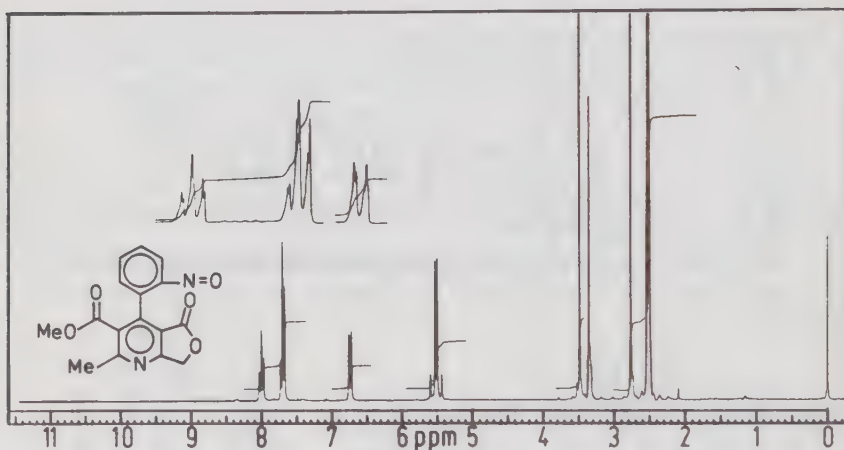


Abb. 25: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **19a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

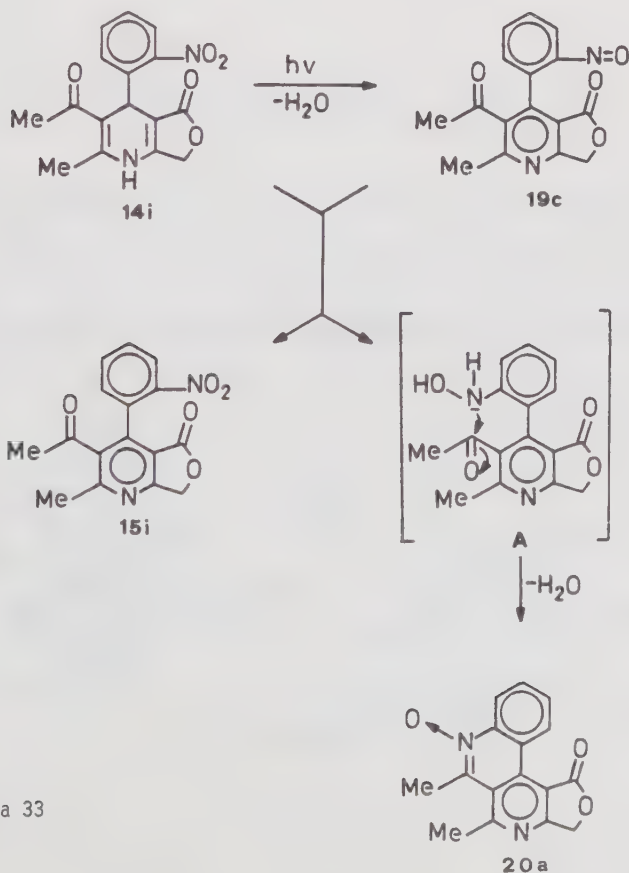
Die photolytische Zersetzungsreaktion ist naturgemäß von der spektralen Zusammensetzung und Intensität der verwendeten Lichtquelle abhängig. Insbesondere die Intensität von Sonnenlicht ist starken tages- und jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen⁶⁷⁾.

Um die Reaktionsbedingungen zu standardisieren, wurde daher auch mit einer 300 W-Lampe (Phillips-Compactulux) als Strahlungsquelle gearbeitet.

Bei allen Versuchen ließ sich dann eine erheblich verlängerte Reaktionszeit und eine starke Reduzierung der Ausbeute an Nitrosoverbindung feststellen.

Besonders drastisch machten sich die veränderten Reaktionsbedingungen bei der Belichtung der Acetylverbindung **14i** bemerkbar. Durch fraktionierte Kristallisation war hier die Trennung von drei Produkten möglich.

Dabei handelt es sich um die Nitrosoverbindung **19c**, das Pyridinderivat **15i** und um das N-Oxid **20a** (siehe Kap. 5.2).



Formelschema 33

Das Mengenverhältnis der drei Substanzen war von der Reaktionszeit abhängig. Bei verlängerter Belichtung nahm der Anteil von **15i** und **20a** auf Kosten von **19c** zu. Da die Entstehung von **20a** nur unter reduktiven Bedingungen zu erwarten ist, erscheint der folgende Mechanismus plausibel:

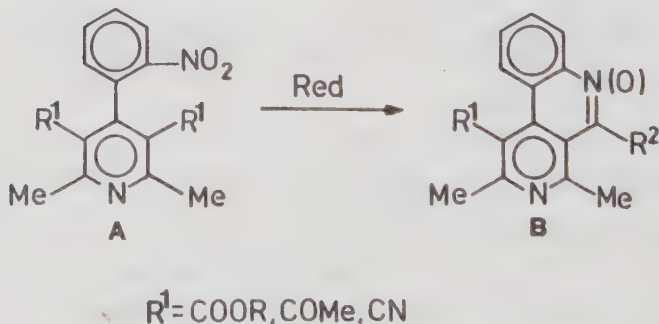
(Formelschema 33)

In einer intermolekularen Redoxreaktion wird bereits entstandenes **19c** durch das Dihydropyridin **14i** zum Hydroxylamin **A** reduziert, das in einer intramolekularen nucleophilen Substitution zum isolierten N-Oxid **20a** weiterreagiert.

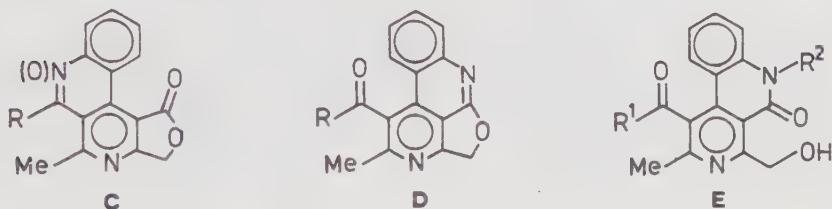
5.2 Reduktion der o-Nitro-Verbindungen **15c,f,i**

Über Umsetzungen von o-Nitrophenylpyridinen **A** unter reduktiven Bedingungen wurde bereits mehrfach berichtet (9, 53, 69 - 71).

In Abhängigkeit vom verwendeten Reduktionsmittel gelang dabei die Darstellung von 3,6-Diazaphenanthrenen der allgemeinen Struktur **B**.



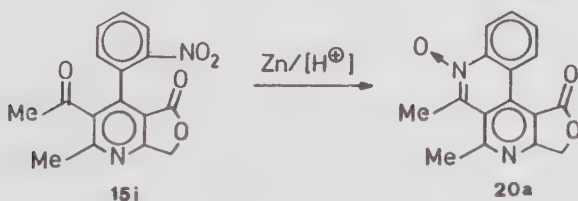
Es lag nahe, das Verhalten der anellierten Pyridine **15c,f,i** unter diesen Bedingungen zu überprüfen. Aufgrund der nicht identischen Carbonylfunktionen bestand hier die Möglichkeit der Bildung unterschiedlicher Produkte (z.B. Strukturen des Typs **C**, **D** oder **E**).



Formelschema 35

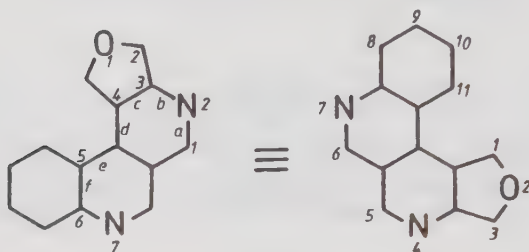
5.2.1 Reduktion von **15i**

Die Reduktion von **15i** mit Zinkstaub in EtOH^{70b)} ergab eine türkis fluoreszierende Substanz, die schon bei der Bestrahlung von **14i** als Nebenprodukt isoliert werden konnte. Die spektroskopischen Daten sprechen für die im Formelschema 36 formulierte N-Oxid-Struktur.



Formelschema 36

Nach der IUPAC-Nomenklatur kann das entstandene Ringsystem als Benzo[f]-furo[3,4-c][2,7]naphthyridin bezeichnet werden.



Strukturbeweise für 20a:

Im Kernresonanzspektrum in CDCl_3 (Abbildung 26) findet sich nur ein Singulett für die sechs Methylprotonen bei 3.14 ppm, bei Vermessung in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ erscheinen dagegen zwei getrennte Signale bei 3.04 und 3.12 ppm.

Wegen der ungewöhnlich tiefen Lage dieser Signale ist für die beiden Methylgruppen eine gegenseitige Entschirmung durch van der WAALS-Kräfte^{27e)} zu diskutieren.

Die $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe, die in der Ausgangssubstanz wegen der behinderten Rotation des Nitroaromaten noch als AB-System registriert wurde, tritt jetzt als Singulett bei 5.43 ppm in Resonanz.

Die Zuordnung der vier aromatischen Protonen bereitete zunächst Schwierigkeiten, da insbesondere die drastische paramagnetische Verschiebung eines H-Atoms auf einen Wert >10 ppm durch induktive Effekte nicht zu erklären war.

Untersuchungen an DREIDING-Modellen ergaben aber, daß der Lactoncarbonyl-

sauerstoff und H-11 sich räumlich sehr nahe kommen.

Bedingt durch die Anisotropie der Carbonylgruppe war dann für H-11 eine verstärkte Entschirmung zu erwarten.

Diese Hypothese konnte durch NMR-Untersuchungen an weiteren Verbindungen mit dem gleichen Ringsystem belegt werden.

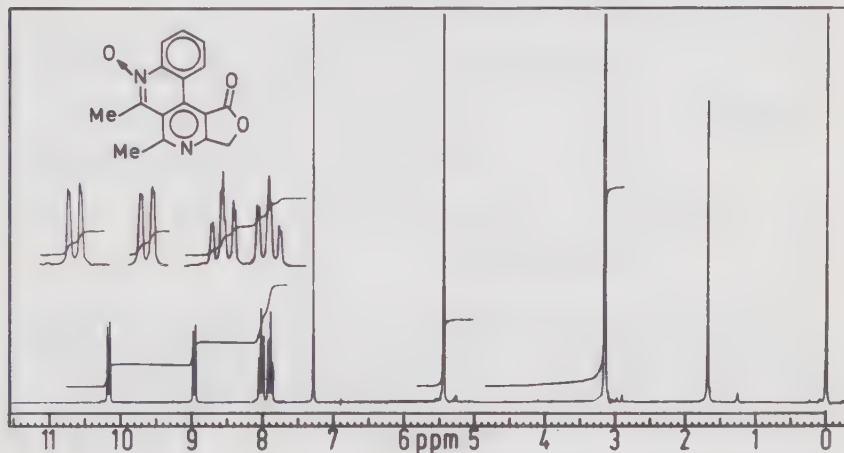


Abb. 26: 250-MHz-¹H-NMR-Spektrum von **20a** in CDCl₃

Nach Doppelresonanzversuchen gelang schließlich folgende Zuordnung für die aromatischen Protonen:

H-10	H-9	H-8	H-11
7.88 (dt)	8.01 (dt)	8.95 (dd)	10.15 (dd)
J = 8.4	J = 8.5	J = 8.5	J = 8.4
J = 7.6	J = 7.6	J = 1.1	J = 1.1
J = 1.1	J = 1.1		

Tabelle 6: ¹H-NMR-Daten der aromatischen Protonen von **20a** in CDCl₃

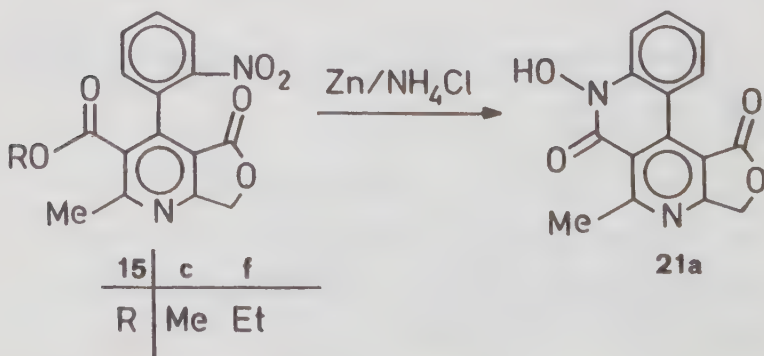
Im infraroten Bereich absorbiert die N-Oxid-Gruppe bei 1235 cm^{-1} . 27f)
Zwei Banden bei 1742 und 1755 cm^{-1} sind der C=O-Absorption des Fünfring-
lactons zuzuordnen.

Die N-Oxid-Struktur wird zusätzlich durch das Massenspektrum belegt. Aus-
gehend vom Molekülpeak m/z 280 (100 %) wird Abspaltung von Sauerstoff zum
Fragmentation m/z 264 (100 %) beobachtet 72).

Das langwelligste Absorptionsmaximum im Elektronenspektrum wird bei 400 nm
registriert.

5.2.2 Reduktion von 15c,f

15c konnte mit $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ 9, 69) zu über 70 % d.Th. zu einer gelben Substanz
21a umgesetzt werden. Da diese Verbindung unter gleichen Bedingungen auch
aus **15f** erhältlich war, muß die Alkoholkomponente der Ester im Verlauf der
Reaktion eliminiert worden sein.



Strukturbeweise:

21a ist in Säuren und Basen löslich und gibt eine positive Fe^{3+} -Reaktion.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt Resonanzen für vier aromatische Protonen. H-10 wird als Multiplett bei 7.41, H-8 und H-9 ebenfalls als Multiplett bei 7.81 sowie H-11 als leicht verbreitertes Dublett bei 9.84 ppm ($J = 7.2$) registriert. Die chemische Verschiebung von H-11 ist als Beweis für das anellierte Ringsystem zu werten (vergl. Strukturbeweis für 20a).

Das Signal für die Methylprotonen ist durch den Anisotropie-Effekt der benachbarten Carbonylgruppe zu 3.18 ppm paramagnetisch verschoben.

Daneben ist ein Singulett bei 5.48 ($\text{CH}_2\text{-O}$) und ein austauschbares Singulett bei 11.61 ppm (Hydroxamsäureproton) sichtbar.

Das KBr-Spektrum (Abbildung 27) zeigt eine intensive Absorption bei 3200 cm^{-1} für die OH-Valenzschwingung. Im Carbonylbereich finden sich Banden bei 1760 und 1740 cm^{-1} (CO , Lacton) sowie 1638 cm^{-1} (CO , Hydroxamsäure).

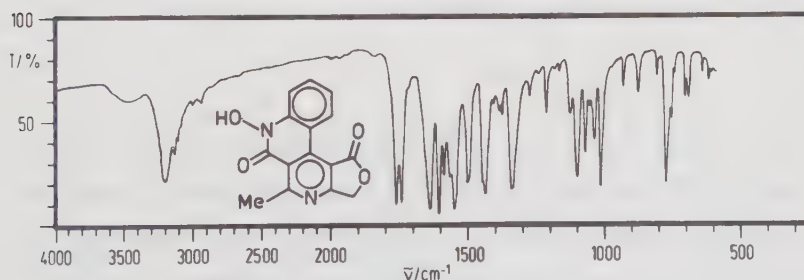


Abb. 27: IR-Spektrum von **21a** in KBr

Ms werden Molekül- und Basispeak bei m/z 282 registriert. Primär ist die Abspaltung eines OH-Radikals zu m/z 265 (45.6 %) bzw. von Sauerstoff zu m/z 266 (52.2 %) zu beobachten. Ausgehend von m/z 266 ist CHO^- (m/z 237) und

nachfolgend CO-Eliminierung (m/z 209) vorstellbar, ausgehend von m/z 265 wird CH_2O (m/z 235) und HCN-Abspaltung (m/z 208) registriert.

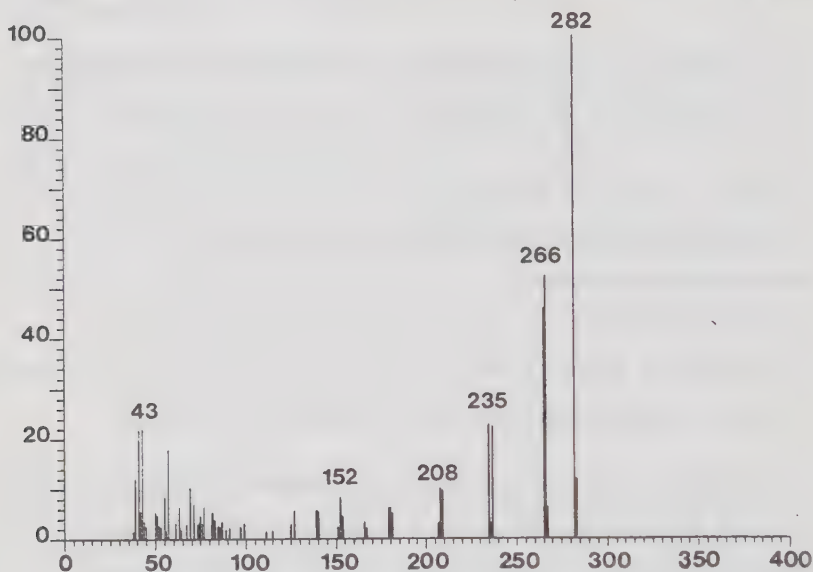


Abb. 28: Massenspektrum von **21a** (140°)

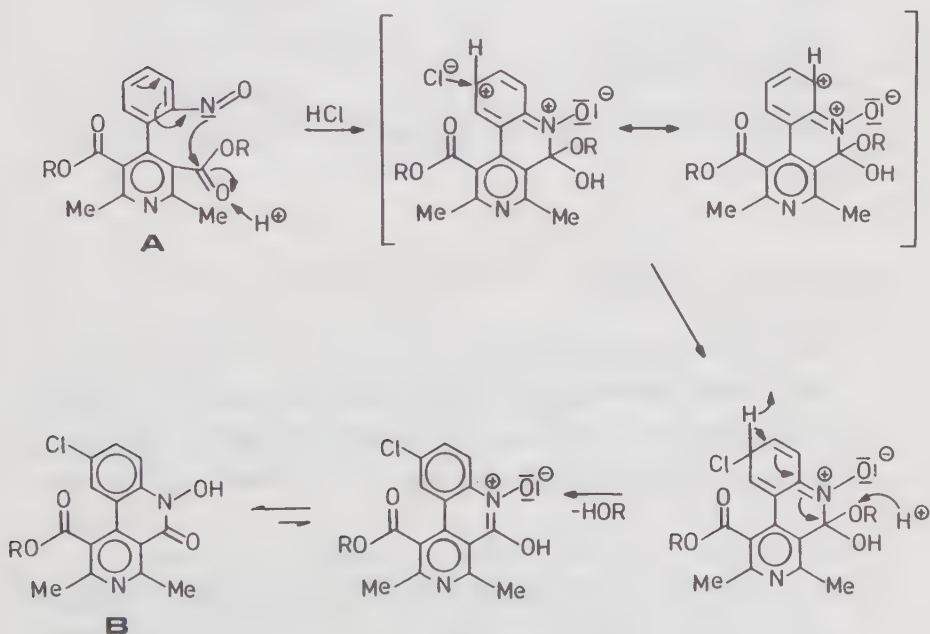
Es bleibt anzumerken, daß bei den durchgeführten Reduktionen von **15c, f, i** jeweils nur Produkte gefunden wurden, bei denen der Ringschluß unter Beteiligung der 'freien' Ester- bzw. Acetylcarbonylgruppe erfolgt war. Demnach ist der nucleophile Angriff des freien Elektronenpaares am Stickstoff auf die Lactoncarbonylgruppe sterisch behindert.

5.3 Synthese der chlosubstituierten Verbindungen 20b und 21b

BUß⁹⁾ hatte o-Nitrosophenylpyridine **A** mit HCl (konz) zu den 3,6-Diazaphenanthrenen **B** umgesetzt und dafür den folgenden Reaktionsmechanismus postuliert:

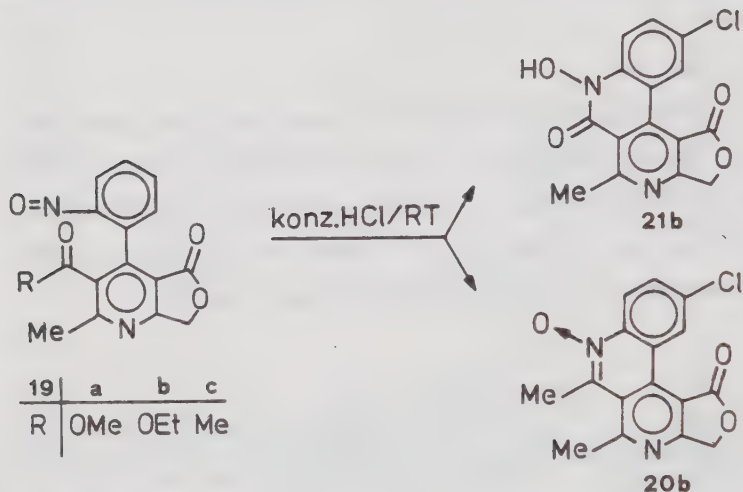
(Formelschema 38)

Durch Protonierung der Estercarbonylfunktion wird die Elektrophilie des Carbonyl-C-Atoms gegenüber dem freien Elektronenpaar des Nitrosostickstoffs erhöht. Das durch den Ringschluß bedingte Elektronendefizit am Aromaten wird durch nucleophilen Angriff von Cl^- kompensiert. Nach Eliminierung von Alkohol resultieren die chlosubstituierten Verbindungen **B**.



Formelschema 38: Reaktionsmechanismus für die Bildung chlosubstituierter 3,6-Diazaphenanthrene

Die Umsetzung der Nitrosoverbindungen **19** mit HCl (konz) bei Raumtemperatur verlief problemlos und in der erwarteten Weise. Während die Ester **19a,b** einheitlich zu **21b** reagierten, konnte aus **19c** das N-Oxid **20b** erhalten werden.



Formelschema 39

Strukturbeweise für **20b**:

Die Monochlorsubstitution wird durch das Massenspektrum bewiesen. Der Abbau verläuft ausgehend vom Molekülpeak m/z 314 (62.8 %) und dem $M^+ + 2$ -Isotopenpeak (20.8 %) ähnlich dem der halogenfreien Verbindung **20a**. Die Eliminierung von Sauerstoff führt zum Basispeak m/z 298.

Abbildung 29 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. Die Signale für die Methylgruppen (3.02 und 3.13 ppm) und die beiden Methylenprotonen (5.55 ppm) erscheinen nahezu unverändert gegenüber **20a**.

Als Indikator für das Ringsystem dient wieder das charakteristische Resonanzsignal bei 10.26 ppm (d, $J = 2.1$), das H-11 zuzuordnen ist.

H-9 und H-8 werden bei 8.10 (dd, $J = 9.1$, $J = 2.1$) bzw. 8.76 ppm (d, $J = 9.1$) registriert. Aufgrund des Musters der aromatischen Protonen, die ein typisches AMX-System bilden, wird die Stellung des Chlorsubstituenten para-ständig zur N-Oxid-Gruppe eindeutig belegt.

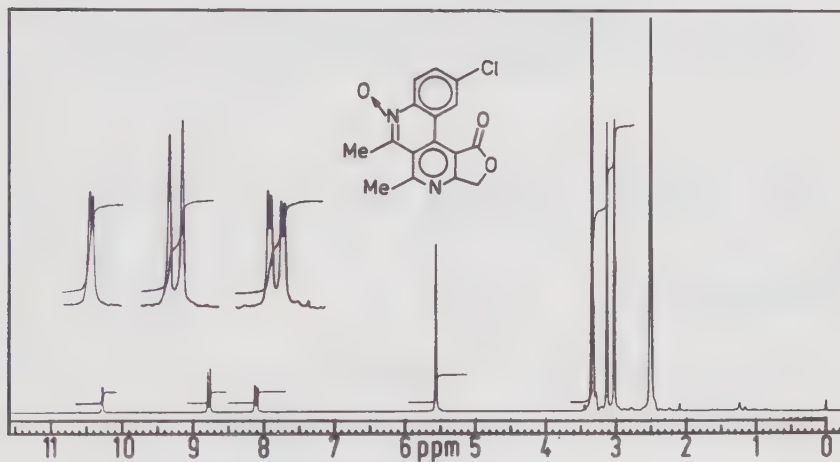


Abb. 29: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **20b** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Wie erwartet, zeigt das UV-Spektrum gegenüber der unsubstituierten Verbindung **20a** keine wesentliche Veränderung. Die langwelligsten Absorptionen erscheinen leicht bathochrom verschoben bei 345 und 410 nm.

(siehe Abb. 31)

IR-spektroskopisch (Abbildung 30) wird die N-Oxid-Bande bei 1225 cm^{-1} und Carbonylabsorption bei 1742 cm^{-1} gefunden.

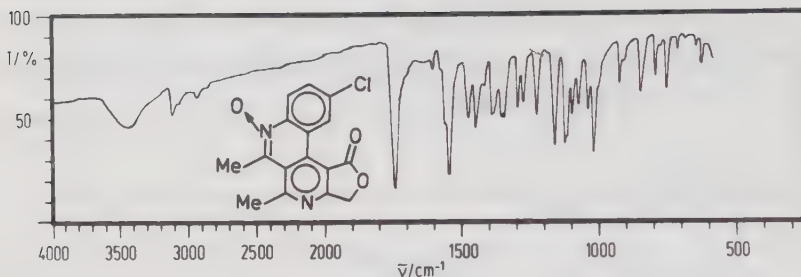


Abb. 30: IR-Spektrum von **20b** in KBr

Strukturbeweise für **21b**:

Die Struktur wird durch folgende Fakten belegt:

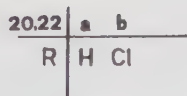
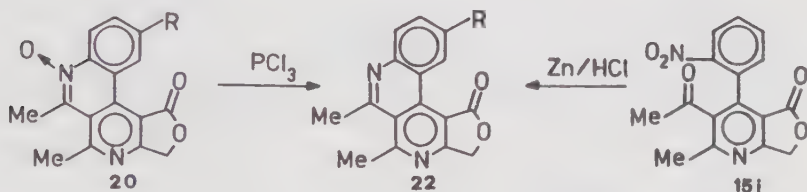
- Die Substanz ist in Säuren und Basen löslich und gibt mit Fe^{3+} eine rot-violette Färbung.
- Im KBr-Spektrum finden sich Absorptionen bei 3120 (OH), 1735 (C=O, Lacton) und 1640 cm^{-1} (C=O, Hydroxamsäure).
- Ms wird der Molpeak bei m/z 316 (100 %) und eine $M^{\ddagger}+2$ -Spitze in der geforderten Intensität (33.2 %) registriert.
- Im Kernresonanzspektrum werden im Unterschied zu **21a** nur drei aromatische Protonen gefunden. H-11 als 'NMR-Sonde' tritt bei 10.03 ppm als leicht verbreitertes Singulett in Resonanz. Das Hydroxamsäureproton absorbiert breit bei ca. 11.7 ppm.
- Ein Vergleich der UV-Spektren von **21a,b** zeigt für die chloresubstituierte Verbindung eine Rotverschiebung der langwelligsten Absorption um 10 nm. (siehe Abbildung 37)

5.4 Chemische Charakterisierung der N-Oxide **20**

5.4.1 Umsetzung mit PCl_3

Die N-Oxide **20** ließen sich durch halbstündiges Erhitzen mit PCl_3 in Chloroform ^{9, 73)} zu den blau fluoreszierenden Verbindungen **22** desoxygenieren.

22a entsteht auch bei der Reduktion von **15i** mit Zn/HCl (dc-Kontrolle mit **22a** als Referenzsubstanz).



Formelschema 40

Strukturbeweise:

Ms wird gegenüber den Ausgangsverbindungen jeweils ein um 16 Masseneinheiten kleinerer Molpeak gefunden, der gleichzeitig Basispeak ist. Primär wird CHO- mit anschließender CO- Abspaltung und für **22b** dann Cl- Eliminierung beobachtet.

In den IR-Spektren erscheint bei 1743 (**22a**) und 1750 (**22b**) die C=O -Valenzschwingung, die N-Oxid-Bande fehlt.

In den ^1H -Kernresonanzspektren wird für H-8 eine diamagnetische Verschiebung um ca. 0.7 ppm im Vergleich mit den N-Oxiden registriert. Die übrigen Resonanzorte sind nur leicht verändert.

Die Elektronenspektren beweisen den Aromatencharakter der fast farblosen Verbindungen. Als langwelligste Absorption werden schwach ausgeprägte Schultern bei etwa 360 nm gefunden. Demzufolge sollte das π -Elektronensystem der gelben N-Oxide **20** mehr Polyen-Charakter besitzen.

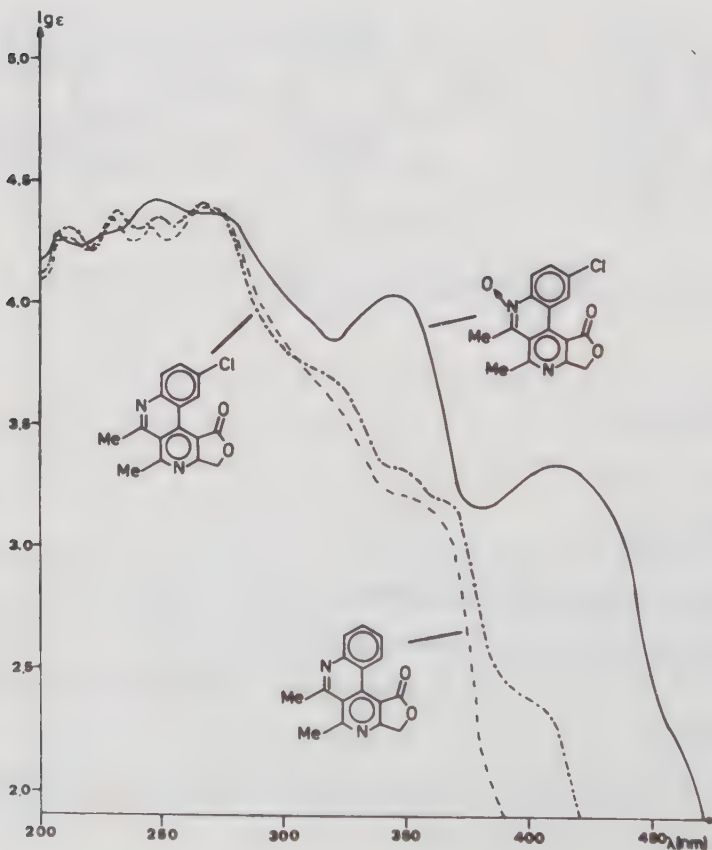
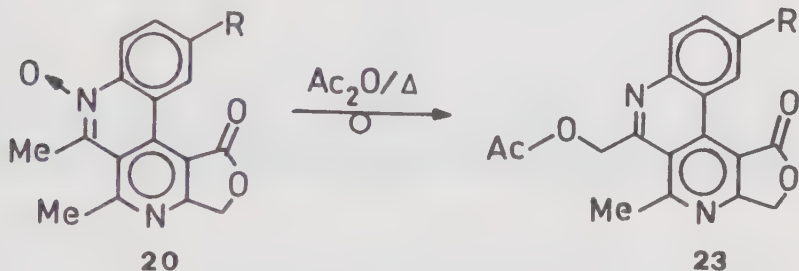


Abb. 31: UV-Spektren von **20b** und **22a,b** in Dioxan

5.4.2 Umsetzung mit Acetanhydrid

Aufgrund der Imin-N-Oxid-Struktur mit α -ständiger Methylgruppe war für die Verbindungen **20** beim Erhitzen mit Acetanhydrid eine Umlagerung nach BOEKLHEIDE ^{9, 74 - 76)} zu erwarten. Die Umsetzung gelang und ergab in guten Ausbeuten die O-Acetyllderivate **23**.



20,23	a	b
R	H	Cl

Formelschema 41

Strukturbeweise:

Abbildung 32 zeigt stellvertretend das ^1H -NMR-Spektrum von **23b** in CDCl_3 . Es sind vier Singulets für je zwei Methyl- und Methylengruppen erkennbar. Spektrenvergleiche erlauben die folgende Zuordnung: $\text{CH}_3\text{-CO}$ (2.22 ppm), $\text{CH}_3\text{-C}$ (3.27 ppm), $\text{CH}_2\text{-Lacton}$ (5.45 ppm) und $\text{CH}_2\text{-Ester}$ (5.82 ppm). Die drei aromatischen Protonen treten gegenüber **22b** fast unverändert in Resonanz. H-9 wird als Doppeldublett bei 7.85 ($J = 8.7$, $J = 2.2$), H-8 als Dublett bei 8.07 ($J = 8.7$) und H-11 ebenfalls als Dublett bei 10.24 ppm ($J = 2.2$) registriert.

Ms dominiert die Abspaltung von Keten bzw. CH_3CO aus der Molekülionenspitze, die dann zum Basispeak führt.

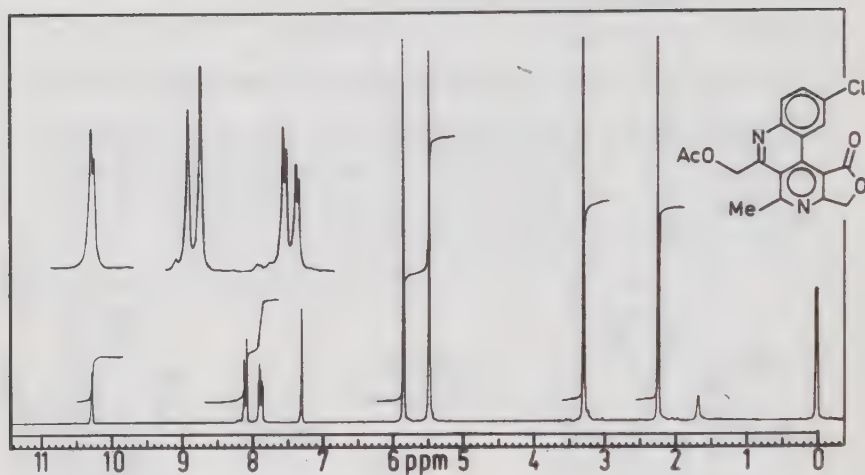


Abb. 32: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **23b** in CDCl_3

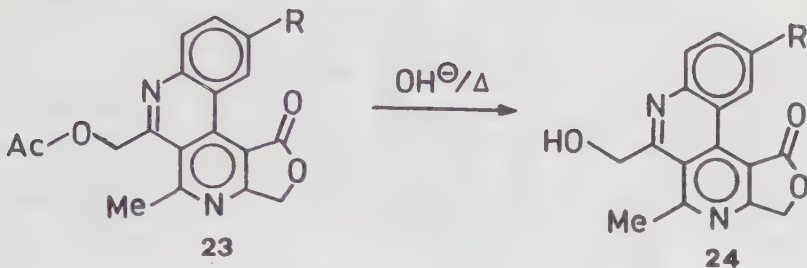
Die IR-Spektren liefern hier keinen Beitrag zum Strukturbeweis, da die zusätzlich im Bereich von $1750 - 1735 \text{ cm}^{-1}$ zu erwartende Estercarbonylbande von der Lactonbande teilweise überdeckt wird ^{31e)}.

So ist für **23a** nur eine breite Absorption bei 1740 cm^{-1} zu beobachten, während für das Chlorderivat eine Bande bei 1735 mit einer Anspaltung bei 1750 cm^{-1} registriert wird.

Bei der Aufarbeitung der Acetylierungsansätze und beim Umkristallisieren der Rohprodukte **23** konnte dc regelmäßig ein zweiter, blau fluoreszierender Fleck festgestellt werden. Die Vermutung lag nahe, daß dieser Fleck durch ein Hydrolyseprodukt von **23** verursacht wurde.

Der Beweis gelang, indem eine methanolische Lösung von **23** mit zwei Tropfen 3.5 N NaOH versetzt und kurz erwärmt wurde.

Beim Einengen kristallisierten die Hydroxymethylverbindungen **24**.



Formelschema 42

23,24	a	b
R	H	Cl

Strukturbeweise:

Neben dem bekannten Muster für die aromatischen Protonen wird im Kernresonanzspektrum von **24b** in $[D_6]DMSO$ (Abbildung 33) nur noch ein Methylgruppensingulett bei 3.35 ppm registriert. Die CH_2 -Gruppe des Lactons erscheint wie gewohnt bei 5.57 ppm als Singulett.

Strukturbeweisend ist die vicinale Kopplung ($J = 5.3$) zwischen zwei chemisch äquivalenten Methylenprotonen bei 5.25 ppm (d) und dem austauschbaren Hydroxylproton bei 5.78 ppm (t).

IR-spektroskopisch ist die Fünfringcarbonylbande bei ca. 1740 cm^{-1} und eine verbreiterte OH-Absorption bei 3340 (**24b**) bzw. 3420 cm^{-1} (**24a**) zu erkennen.

Im Massenspektrometer findet ausgehend vom Molekülpeak Abspaltung eines Methylradikals mit anschließender CH_2O -Eliminierung oder direkt CH_2O - bzw. CHO -Abspaltung statt (**24a**).

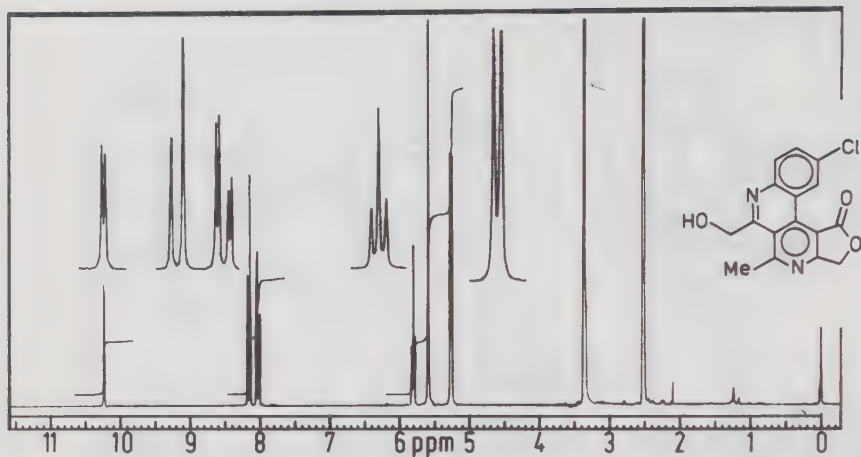
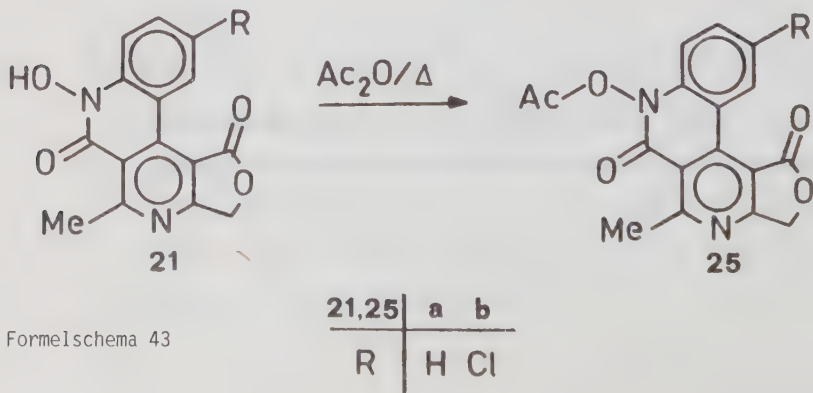


Abb. 33: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **24b** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

5.5 Chemische Charakterisierung der Hydroxamsäuren **21**

5.5.1 Umsetzung mit Acetanhydrid

Durch Erhitzen mit Acetanhydrid konnten die Hydroxamsäuren zu den Verbindungen **25** umgesetzt werden.



Strukturbeweise:

Die Reaktion läßt sich leicht anhand der IR-Spektren nachvollziehen.

Wie ein Vergleich der Abbildungen 27 (S. 83) und 34 zeigt, fehlt im Spektrum von **25a** die starke OH-Absorption, dafür wird jetzt eine neue Bande bei 1812 cm^{-1} für die NO-Acetylfunktion gefunden.

Daneben werden Lacton- und Lactamcarbonylschwingungen bei 1760 und 1680 cm^{-1} registriert.

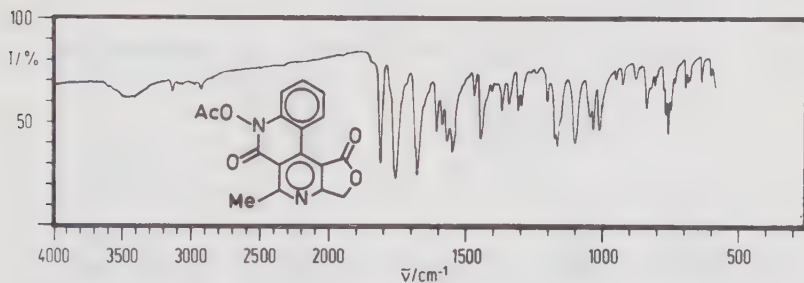


Abb. 34: IR-Spektrum von **25a** in KBr

Die Massenspektren zeigen die für Acetylverbindungen typische Abspaltung von Keten aus der Molekülionenspitze, die hier jeweils zum Basispeak führt.

Das langwelligste Absorptionsmaximum in den UV-Spektren ist gegenüber den Hydroxamsäuren **21** um 10 nm hypsochrom verschoben, was auf den Elektronen-zug der eingeführten Carbonylfunktion zurückzuführen ist.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 35) erscheint ein zusätzliches Singulett für die $\text{CH}_3\text{-CO}$ -Gruppe bei 2.55 ppm. Die zweite Methyl- und die Methylengruppe treten im üblichen Bereich in Resonanz. Die Resonanzen der aromatischen Protonen sind jetzt getrennt aufgezeichnet und lassen sich nach Spektrenvergleich mit **25b** sowie aufgrund des 'Dacheffektes' wie folgt zuordnen:

H-10	H-8	H-9	H-11
7.49 (dt)	7.61 (dd)	7.83 (dt)	9.80 (dd)
J = 8.2 J = 7.5 J = 1	J = 8.2 J = 1	J = 8.2 J = 7.5 J = 1	J = 8.2 J = 1

Tabelle 7: ^1H -NMR-Daten der aromatischen Protonen von **25a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

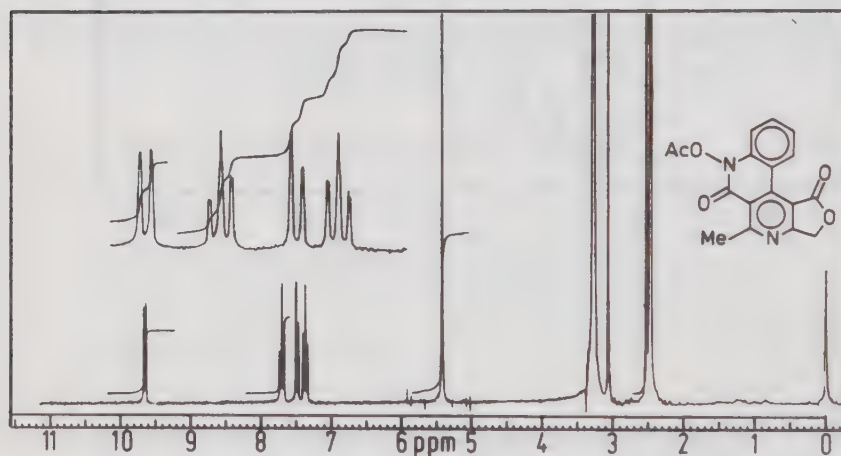


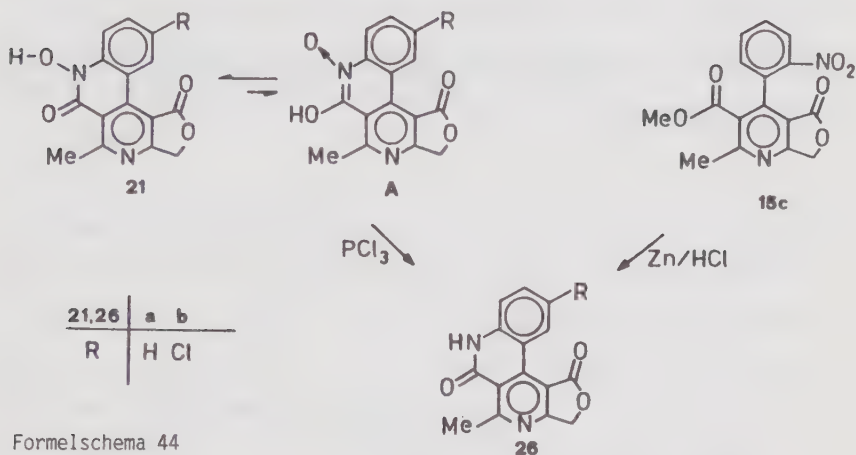
Abb. 35: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **25a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

5.5.2 Umsetzung mit PCl_3

In einer weiteren Reaktion konnten die Hydroxamsäuren in Anlehnung an BÜß⁹⁾ mit PCl_3 zu den Lactamen **26** desoxygeniert werden. Die Umsetzung verläuft vermutlich über das tautomere N-Oxid **A**.

(Formelschema 44)

In Analogie zu 5.4.1 konnte **26a** auch durch Behandlung von **15c** mit Zn/HCl dargestellt werden.



Die isolierten Substanzen zeichnen sich durch einen hohen Schmelzpunkt ($>340^\circ$) und die geringe Löslichkeit in gängigen Lösungsmitteln aus.

Strukturbeweise:

IR-spektroskopisch werden für **26a** (Abbildung 36) diverse Banden im Bereich von $2880 - 3350 \text{ cm}^{-1}$ gefunden, die durch freie und assoziierte NH-Schwingungen bedingt sind.

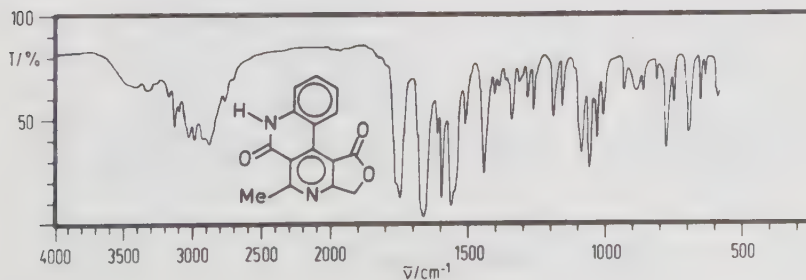


Abb. 36: IR-Spektrum von **26a** in KBr

In den Kernresonanzspektren erscheint H-8 gegenüber den Ausgangsverbindungen um ca. 0.5 ppm zu hohem Feld verschoben. Die NH-Resonanz wird bei 12.04 (**26a**) bzw. 12.09 ppm (**26b**) registriert.

Ms ist ausgehend vom Molpeak (= Basispeak) CHO- mit nachfolgender CO-Eliminierung zu beobachten.

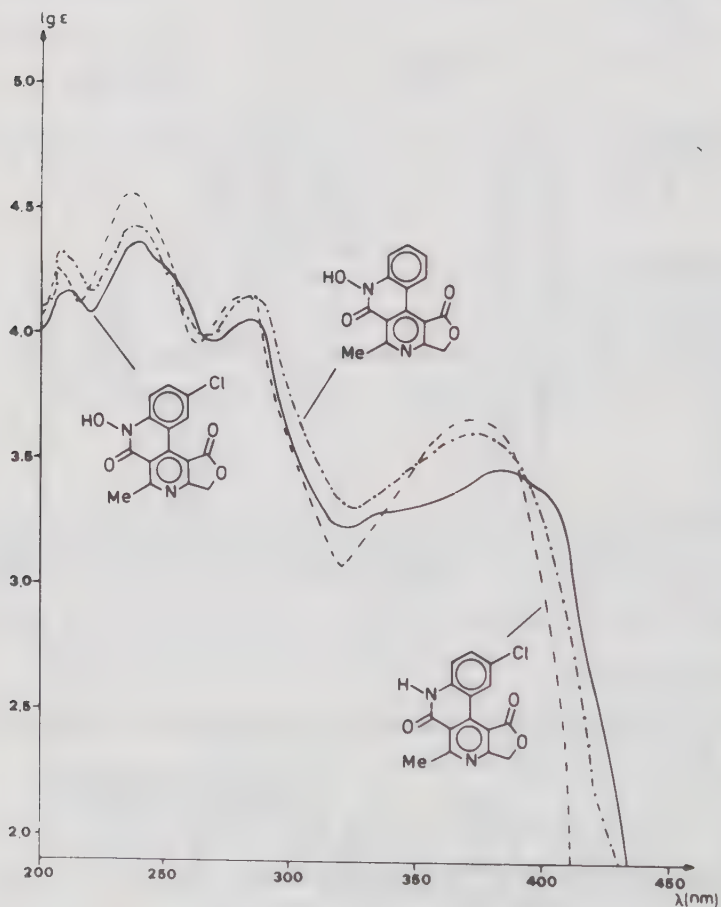


Abb. 37: UV-Spektren von **21a,b** und **26b** in Dioxan

Für die UV-Absorption läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die Einführung eines Chlorsubstituenten zu einer bathochromen Verschiebung des langwelligsten Absorptionsmaximums um ca. 10 nm führt. Beim Übergang von den Hydroxamsäuren **21** zu den korrespondierenden Lactamen wird dagegen eine Rotverschiebung um ca. 10 nm festgestellt.

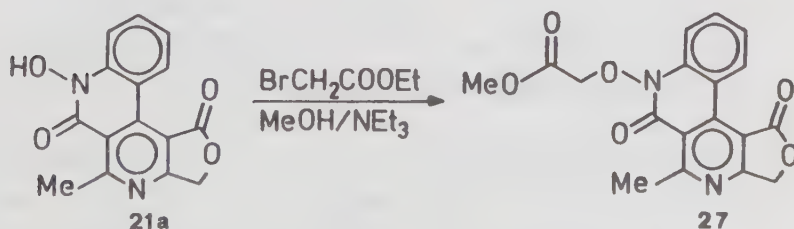
(Abbildung 37)

Die Reduktion der Nitrogruppe des Dihydropyridins **14c** mit TiCl_3 sollte zum o-Aminoderivat führen. Aus dem komplexen Reaktionsgemisch ließ sich aufgrund seiner Schwerlöslichkeit aber nur das Lactam **26a** in geringer Menge isolieren. Nach Aminolyse des Esters muß hier offenbar Aromatisierung (Luftsauerstoff ?) zum Pyridin erfolgt sein.

5.5.3 Umsetzung mit Bromessigsäureethylester

Die Hydroxamsäure **21a** ließ sich in MeOH unter milden Bedingungen (Raumtemperatur) mit Bromessigsäureethylester und Triethylamin als Base O-alkylieren ⁷⁷⁾. Wie die spektroskopischen Daten beweisen, verläuft die Reaktion unter Umesterung zur Verbindung **27**. (Formelschema 45)

Eine alternative Desoxygenierung von **21a** zu **26a** durch Behandlung von **27** mit Basen ⁷⁷⁾ gelang jedoch nicht.



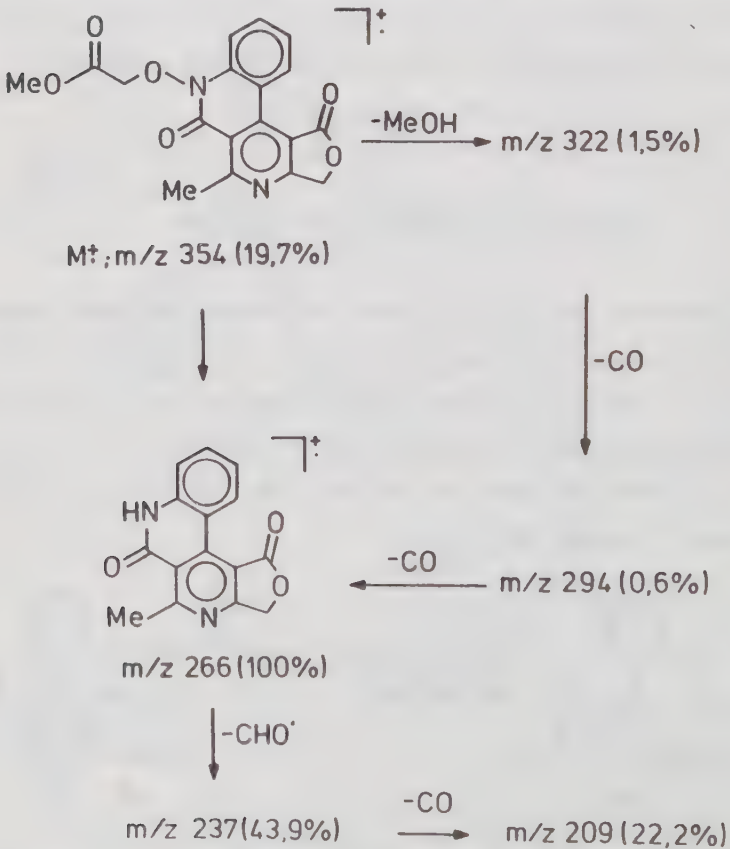
Formelschema 45

Strukturbeweise:

Im Kernresonanzspektrum fehlt die OH-Resonanz. Statt dessen werden zwei zusätzliche Singulett bei 3.84 (CH₃-O) und 4.92 ppm (CO-CH₂-O) registriert.

IR-spektroskopisch absorbieren die Carbonylfunktionen bei 1760, 1745 (Ester, Lacton) und 1665 cm⁻¹ (Lactam).

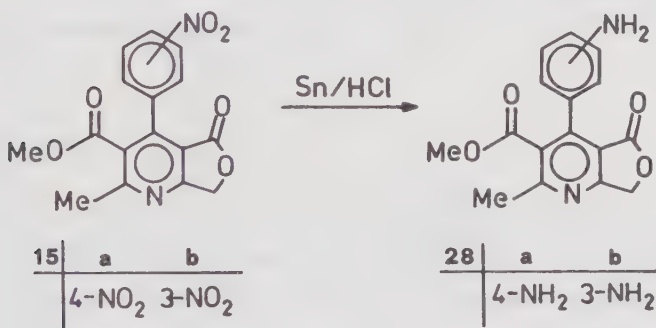
Ms dominiert die Abspaltung der Seitenkette zum Basispeak m/z 266. Die weitere Fragmentierung ist mit der des Lactams **26a** identisch.



6 Synthese und Reaktionen der Aminophenylpyridine 28

6.1 Darstellung der Verbindungen 28

Während die Reduktion der o-Nitrophenylpyridine **15c,f,i** aufgrund sterischer Gegebenheiten zu den im Kapitel 5 beschriebenen anellierten Ringsystemen führte, ergab die Umsetzung der p- und m-Nitroverbindungen **15a,b** mit Sn/HCl ^{9, 78)} die erwarteten Aminophenylpyridine **28**.



Formelschema 47

Strukturbeweise:

IR-spektroskopisch (**28b**) absorbiert die NH₂-Gruppe bei 3350 und 3430 cm⁻¹. Ms wird der Molekülpeak m/z 298 jeweils als Basispeak registriert.

Das Elektronenspektrum von **28a** in MeOH zeigt als langwelligstes Maximum eine Absorption bei 350 nm. Nach Protonierung (0.1 N HCl) wird eine hypsochrome Verschiebung um 70 nm beobachtet.

Im Kernresonanzspektrum von **28a** (Abbildung 38) wird für die NH_2 -Gruppe ein verbreitertes und mit D_2O austauschbares Singulett bei 5.48 ppm gefunden. Die aromatischen Protonen sind wegen des elektronenschiebenden Charakters der Aminogruppe diamagnetisch verschoben. H-3 und H-5 werden bei 6.55, H-2 und H-6 bei 7.04 ppm als AA'XX'-System mit $J = 8.5 \text{ Hz}$ registriert.

Die Resonanzen für zwei Methyl- und eine Methylengruppe erscheinen nur leicht verschoben bei 2.51 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 3.62 ($\text{CH}_3\text{-O}$) und 5.26 ppm ($\text{CH}_2\text{-O}$).

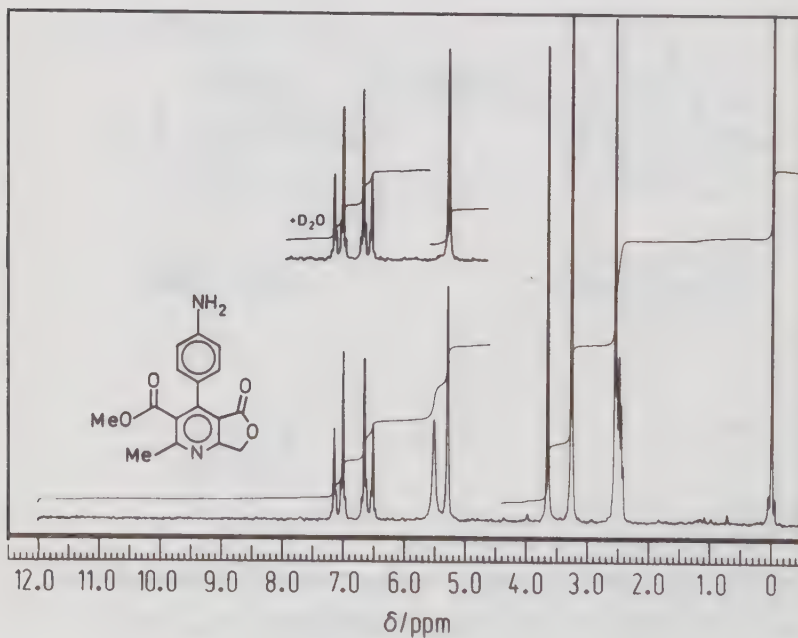


Abb. 38: 60-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **28a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

6.2 Reaktionen mit Phthalaldehyd

Nach Umsetzung der Aminophenylpyridine **28** mit Phthalaldehyd (Verhältnis 1:1) in Chloroform bei 0° war die Entstehung mehrerer, teils fluoreszierender Produkte nachweisbar.

Die Aufarbeitung der Reaktionsansätze erwies sich im Fall der m-Aminoverbindung als relativ schwierig, da immer wieder Zersetzungen, insbesondere auch beim Umkristallisieren der Rohprodukte, zu beobachten waren.

Diverse Variationen der Reaktions- und Aufarbeitungsbedingungen (Verhältnis der Ausgangsprodukte, Reaktionszeit, Lösungsmittel, Temperatur) zeigten hier keine nennenswerte Verbesserung.

Strukturaufklärung:

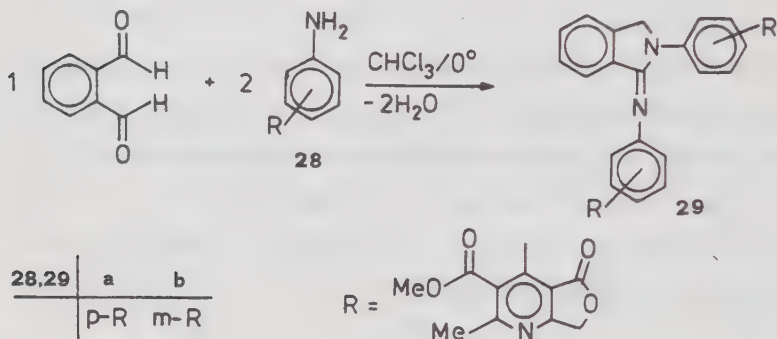
Für die schließlich in geringer Menge isolierte Verbindung **29b*** sowie für **29a** war aufgrund der Massenspektren (M^+ : m/z 694) zu vermuten, daß sich Phthalaldehyd mit der Aminkomponente im Verhältnis 1:2 unter Eliminierung von zwei Mol Wasser umgesetzt hatte.

Das Kernresonanzspektrum von **29a** (Abbildung 39) belegt diese 1:2-Reaktion in eindrucksvoller Weise. Es werden neben den Singulett für vier Methylgruppen (2.64 und 2.66 ppm, $\text{CH}_3\text{-C}$; 3.70 und 3.73 ppm, $\text{CH}_3\text{-O}$) und zwei $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppen (5.40 und 5.41 ppm) Resonanzen für zwei p-substituierte Aromaten registriert. (Tabelle 8)

Die stark unterschiedliche chemische Verschiebung zwischen diesen AA'XX'-Systemen sowie ein zusätzliches Singulett für zwei Methylenprotonen bei 5.81 ppm können zwanglos durch die im Formelschema 48 formulierte Amidinstruktur **29** erklärt werden.

* **29b** konnte aus den oben angeführten Gründen nicht analysenrein dargestellt werden.

Nach Doppelresonanzversuchen gelang auch die Zuordnung der aromatischen Isoindolprotonen, deren Signale durch die m-Kopplungen leicht verbreitert erscheinen. (Tabelle 8)



Formelschema 48

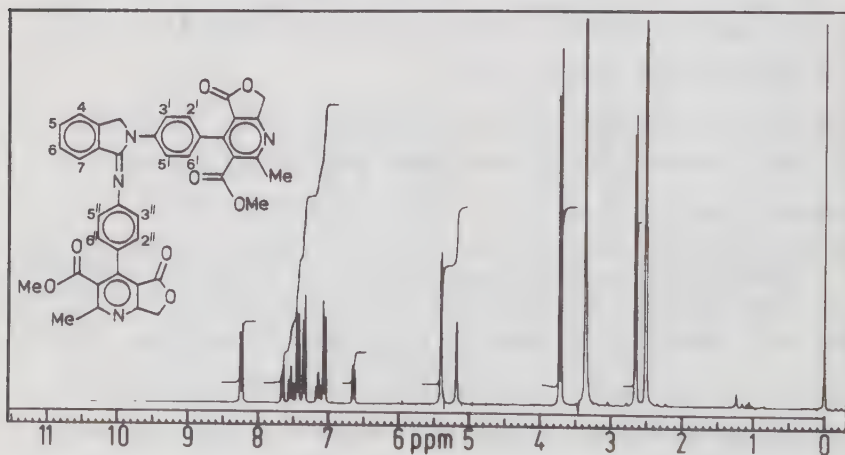


Abb. 39: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **29a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

H-2'', H-6''	7.36 (d), J = 8.4
H-3'', H-5''	7.07 (d), J = 8.4
H-2', H-6'	7.45 (d), J = 8.9
H-3', H-5'	8.25 (d), J = 8.9
H-4	6.65 (d), J = 7.9
H-5	7.16 (t), J = 7.9, J = 7.5
H-6	7.54 (t), J = 7.5
H-7	7.66 (d), J = 7.5

Tabelle 8: Zuordnung der aromatischen Protonen von **29a**
(nach Inkrementrechnungen ^{31f})

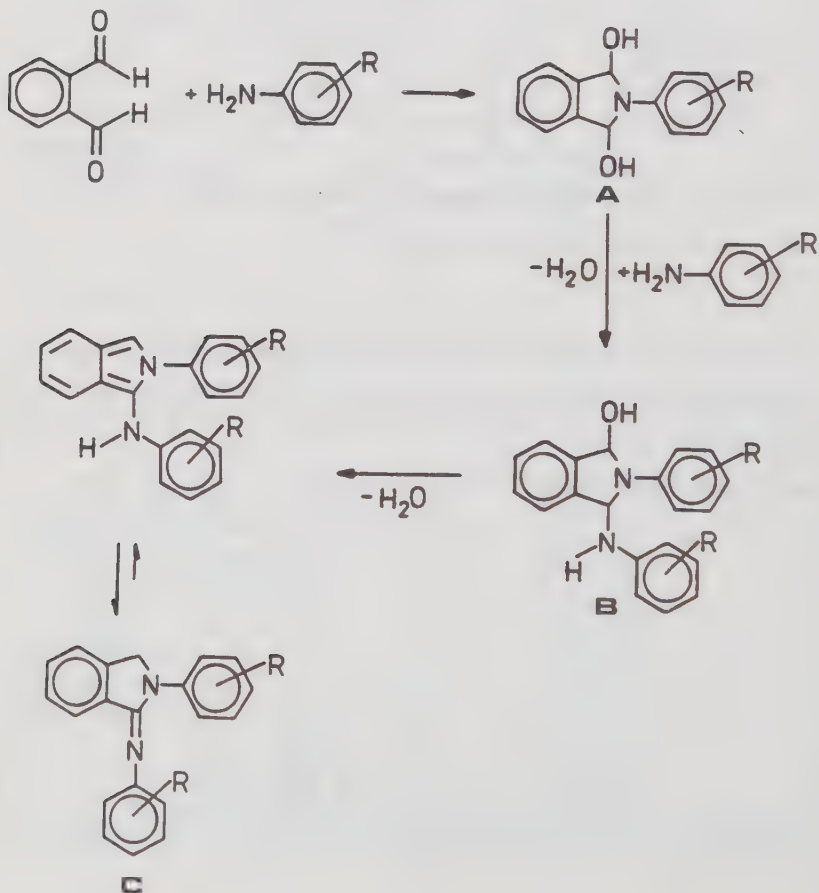
Im Festkörper-IR-Spektrum von **29b** werden im Carbonylbereich drei starke Absorptionen bei 1772 (C=O, Lacton), 1730 (C=O, Ester) und 1638 cm⁻¹ (C=N) registriert.

Das langwelligste Maximum im UV-Spektrum (**29a**) erscheint bei 350 nm.

Der Reaktionsmechanismus ist analog GÖRLITZER ⁷⁹⁾ wie folgt zu formulieren:
(Formelschema 49)

Zunächst cyclisiert Phthalaldehyd mit dem aromatischen Amin zum Isoindolin

A. Die Substitution einer Hydroxylgruppe durch ein zweites Molekül Amin ergibt das Aminal **B**, das unter Wasserabspaltung und Tautomerisierung zum Amidin **C** weiterreagiert.



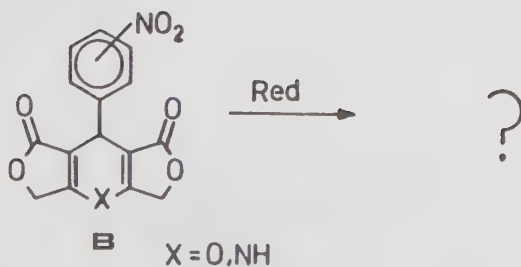
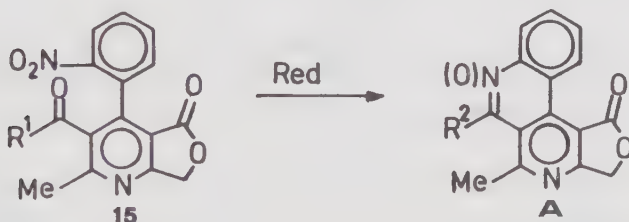
Formelschema 49

7 Synthese und Reaktionen der Bistetronsäuren 12

Im Kapitel 4.1 wurde über die Darstellung der unsymmetrisch substituierten Dihydropyridine **14** bzw. Pyridine **15** berichtet.

Im Kapitel 5 konnte gezeigt werden, daß die Umsetzung der o-Nitrophenylpyridine **15c,f,i** unter reduktiven Bedingungen ausschließlich die anellierte Ringsysteme **A** ergab. (Formelschema 50)

Es erschien nun interessant, ausgehend von den leicht erhältlichen Bistetronsäuren **12** die entsprechend symmetrisch substituierten Verbindungen **B** herzustellen und gegebenenfalls die o-Nitro-Derivate zu reduzieren.



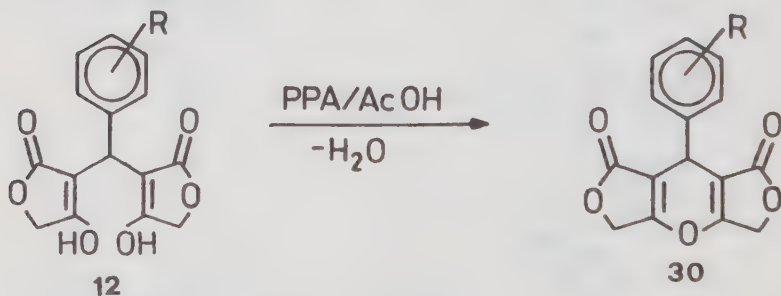
7.1 Darstellung der Bistetronsäuren 12

Die Verbindungen **12a,b**, die schon bei der Synthese der Benzylidenfuran-dione **8** nach ZIMMER³⁵⁾ (siehe Kap. 3.2.2) als Nebenprodukt angefallen waren, konnten in guten Ausbeuten durch basenkatalysierte Umsetzung von Tetronsäure (**10**) mit Nitrobenzaldehyden in EtOH/H₂O dargestellt werden⁸⁰⁾.

Die spektroskopischen Daten der auf zwei Wegen hergestellten Substanzen sind identisch.

7.2 Darstellung der Pyrane 30

Die Umwandlung der Bistetronsäuren **12** in die Pyrane **30** gelang durch Cyclo-kondensation mit Polyphosphorsäure (PPA) in Eisessig⁸¹⁾ bei 115°.



12,30	a	b
R	2-NO ₂	3-NO ₂

WOLINSKY und HAUER⁸²⁾ hatten 1969 gefunden, daß die Stabilität von 4H-Pyranen insbesondere von der Anwesenheit elektronenziehender Substituenten in der 3- und 5-Stellung des Pyranringes abhängig ist. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen erwiesen sich die isolierten Verbindungen unter 'normalen' Bedingungen als stabil.

Strukturbeweise:

IR-spektroskopisch (**30a**, Abbildung 40) fehlen im Vergleich zur Ausgangsverbindung die intensiven und breiten OH-Absorptionen bei 2660 und 3040 cm^{-1} . Im Carbonylbereich werden drei Absorptionen bei 1755, 1705 und 1655 cm^{-1} gefunden. Die Banden bei höchster Frequenz sind den CO-Valenzschwingungen zuzuordnen. Die aromatische Nitrogruppe absorbiert bei 1350 und 1528 cm^{-1} .

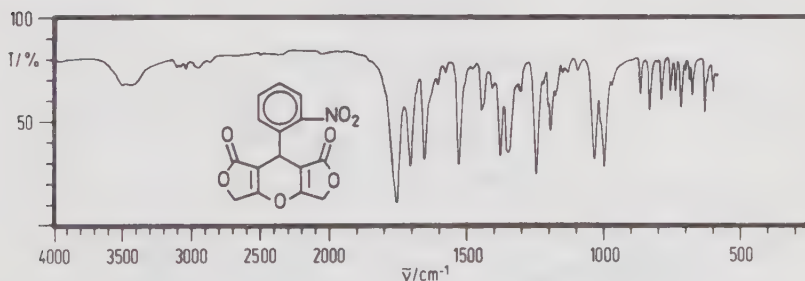


Abb. 40: IR-Spektrum von **30a** in KBr

Die ^1H -NMR-Spektren sind nur wenig aussagekräftig. Neben vier aromatischen H-Atomen werden vier Methylenprotonen bei 5.16 (**30a**) bzw. 5.17 ppm (**30b**) als Singulett registriert. Aufgrund sehr kleiner Nebenbanden im Abstand von ≈ 17 Hz ist zu vermuten, daß es sich dabei jeweils um degenerierte AB-Systeme

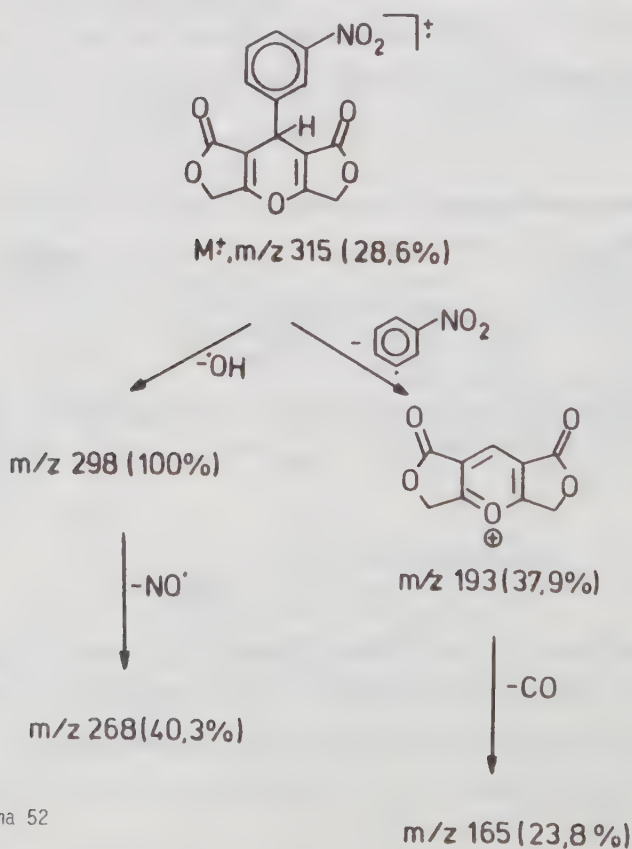
handelt.

Das Methinproton erscheint als Singulett bei 4.93 ppm (**30b**) und für **30a** bedingt durch die Anisotropie der Nitrogruppe bei 5.55 ppm.

Die langwelligste Absorption in den UV-Spektren wird bei ca. 260 nm gefunden.

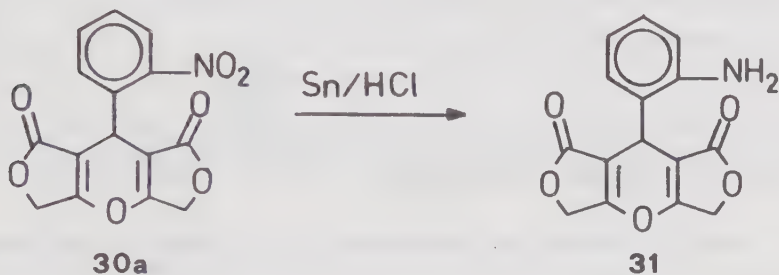
Im Massenspektrum von **30b** sind ausgehend vom Molekülpeak m/z 315 zwei Abbauege erkennbar. (Formelschema 52)

Dominierend ist die Abspaltung von OH, die zum Basispeak m/z 298 führt. Die Eliminierung des Nitrophenylsubstituenten ergibt in Analogie zum Abbau der Dihydropyridine das Pyryliumion m/z 193. (vergl. Kap. 4.1)



7.2.1 Reduktion von 30a

Bei dem Versuch, **30a** mit Sn/HCl zu reduzieren, wurde in guter Ausbeute eine gelbe Substanz isoliert, die aufgrund der spektroskopischen Daten eindeutig als o-Aminophenylpyran-Derivat **31** identifiziert werden konnte.



Formelschema 53

Strukturbeweise:

Das Festkörper-IR-Spektrum (Abbildung 41) zeigt zwei scharfe Absorptionen bei 3345 und 3400 cm^{-1} für die NH-Schwingungen.

Die Carbonylgruppen absorbieren bei 1745 und 1768 cm^{-1} . Daneben werden wie schon in der Ausgangsverbindung zwei weitere Banden geringerer Intensität

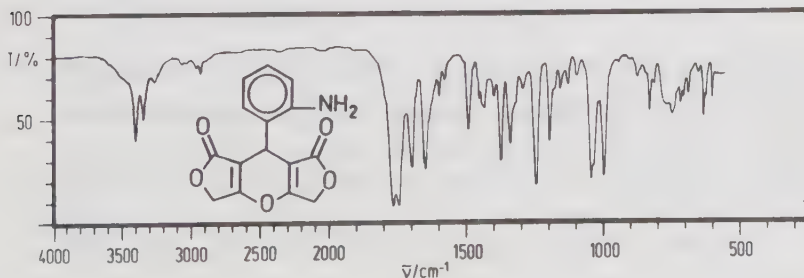


Abb. 41: IR-Spektrum von **31** in KBr

bei 1700 und 1650 cm^{-1} registriert.

Die Methylenprotonen treten im ^1H -NMR-Spektrum als AB-System in Form von zwei Dubletts bei 5.12 und 5.19 ppm ($J = 16.8$) in Resonanz.

Dem Dublett bei höherem Feld ist das austauschbare Signal für die NH_2 -Protonen (5.11 ppm) überlagert.

Die aromatischen H-Atome erscheinen wie auch das Methinproton (4.72 ppm, s) stark diamagnetisch verschoben bei 6.54 (t, H-5, $J = 7.7$, $J = 7.5$), 6.71 (d, H-3, $J = 7.9$), 6.88 (d, H-6, $J = 7.5$) und 6.95 ppm (t, H-4, $J = 7.9$, $J = 7.7$). Die Signale sind durch die m-Kopplungen leicht verbreitert. (vergl. Strukturbeweis für **28a**, S. 102)

Das langwelligste Maximum im Elektronenspektrum wird bathochrom verschoben bei 340 nm registriert.

Die Verbindung **31**, die sich als Festsubstanz problemlos aufbewahren ließ, war beim Erhitzen in methanolischer Lösung ausgesprochen instabil. Es resultierte die blau fluoreszierende Substanz **32**.

Strukturaufklärung:

IR-spektroskopisch fehlen die NH-Absorptionen. Eine intensive Bande bei 1755 cm^{-1} läßt auf die Anwesenheit eines Fünfringlactons schließen.

Im Kernresonanzspektrum (Abbildung 42) werden Signale für vier miteinander koppelnde aromatische Protonen sowie für ein nicht koppelndes H-Atom (9.08 ppm) registriert. Zwei weitere Protonen treten als Singulett bei 5.57 ppm in Resonanz.

Deren chemische Verschiebung 'paßt' ebenfalls für die $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppe eines Fünfringlactons.

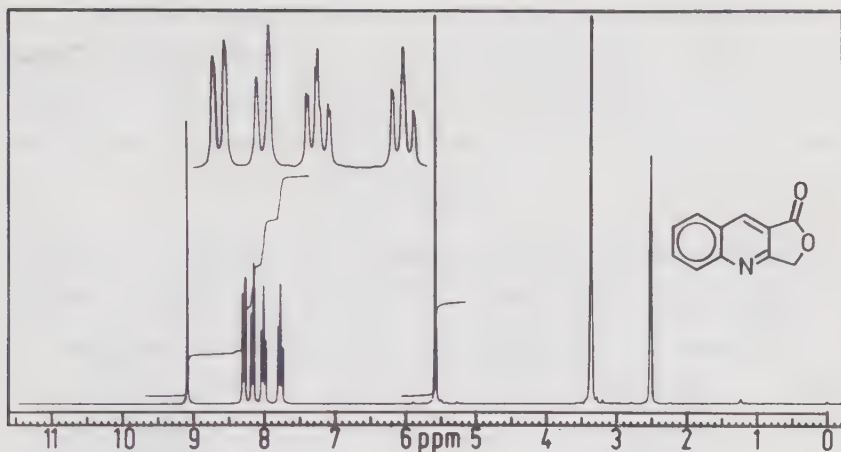


Abb. 42: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **32** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

Die Bildung eines anellierten Ringsystems **A** (Formelschema 54), die zunächst wegen der intensiven Fluoreszenz und unter Berücksichtigung der im Kap. 5 beschriebenen Reaktionen vermutet worden war, erschien aufgrund der NMR-Daten unwahrscheinlich, da für das in räumlicher Nähe zur Lactoncarbonylgruppe stehende aromatische Proton eine starke paramagnetische Verschiebung zu erwarten gewesen wäre (vergl. die Verbindungen **20** - **27**).

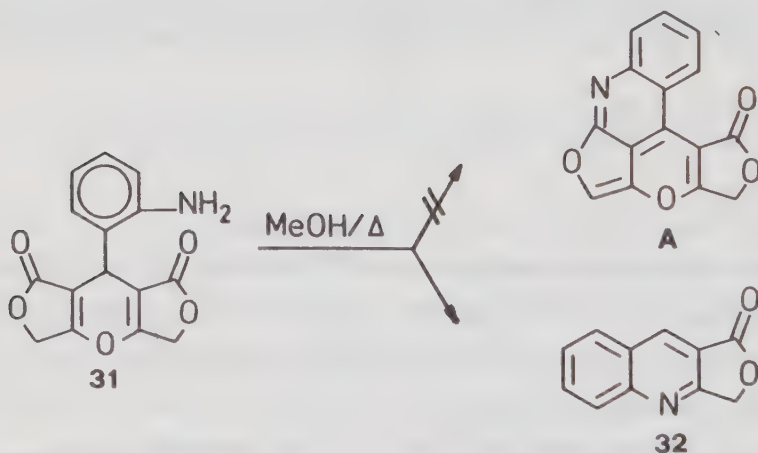
Massenspektrum (M^+ : m/z 185) und Verbrennungsanalyse ergaben schließlich als Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$.

In Übereinstimmung mit den übrigen spektroskopischen Daten konnte **32** dann als 3H-furo[3,4-b]chinolin-1-on formuliert werden.

Diese Substanz war bereits 1958 von FEHNEL⁸³⁾ aus Tetronsäure und o-Aminobenzaldehyd synthetisiert worden.

Nachzutragen bleibt die Zuordnung der vier koppelnden aromatischen H-Atome: H-8 (8.29 ppm, $J = 8$) und H-5 (8.16 ppm, $J = 8.5$) werden jeweils als verbreitertes Dublett registriert. H-6 erscheint als Doppeltriplett bei 8.00 ppm ($J = 8.5$, $J = 7$, $J = 1.5$), während H-7 als verbreitertes Triplet bei 7.77 ppm ($J = 8$, $J = 7$) in Resonanz tritt.

Ms wird ausgehend von der Molekülionenspitze m/z 185 (64 %) CHO-Abspaltung zum Basispeak m/z 156 und daran anschließend CO- sowie HCN-Eliminierung zu den Fragmentionen m/z 128 (75.5 %) und m/z 101 (30.8 %) beobachtet.



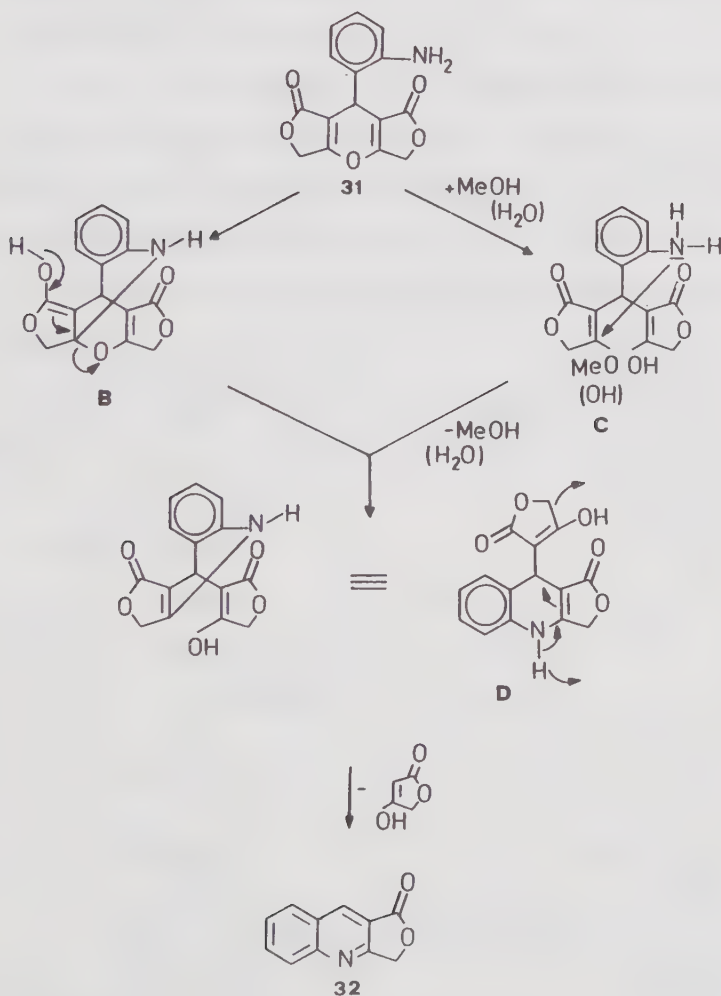
Formelschema 54

Die Bildung von **32** ist einerseits vorstellbar, indem zunächst das freie Elektronenpaar am Aminostickstoff nucleophil an dem zur Lactoncarbonylgruppe β -ständigen Kohlenstoff angreift (**B**). (Formelschema 55)

Nach Pyranringöffnung (**D**) wird dann ein Molekül Tetronsäure in einer 'Retro-Michael-Reaktion' eliminiert.

Andererseits ist als Primärschritt eine solvolytische Ringaufspaltung (**C**) zu diskutieren.

Für die zweite Alternative spricht die Tatsache, daß nach Reduktion der Bistetronsäure **12a** ebenfalls das Chinolinderivat **32** isoliert werden konnte.

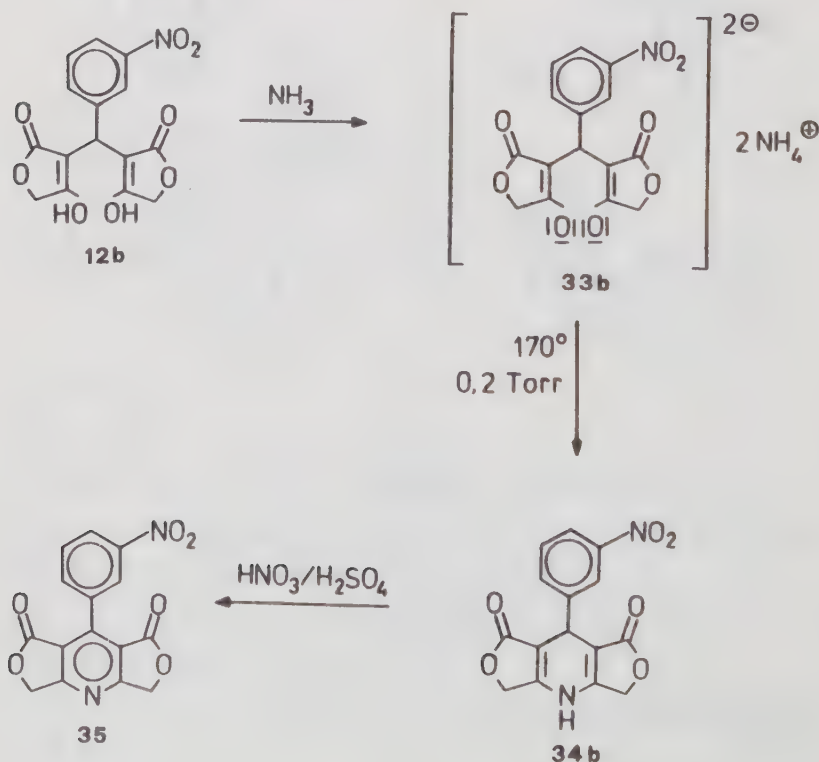


Formelschema 55

7.3 Synthese und Charakterisierung des Dihydropyridins 34b

Analog einer Arbeitsvorschrift von BUTULA und GRGURIC ⁸⁰⁾ konnte die Bistetronsäure **12b** in das Diammoniumsalz **33b** und dieses durch Erhitzen im Vakuum zum 1,4-Dihydropyridin **34b** cyclisiert werden. Nach Oxidation mit HNO_3 resultierte das Pyridinderivat **35**. (Formelschema 56)

Die Umsetzung von **12a** unter gleichen Bedingungen scheiterte. Ein Grund dafür könnte die Instabilität des Diammoniumsalzes sein, dessen Stickstoffgehalt sich schon beim Trocknen der Substanz laufend verringerte und das deshalb nicht analysenrein herzustellen war.



Formelschema 56

Strukturbeweise für **33b**:

Die gelben Kristalle sind in Wasser sehr leicht löslich. Beim Ansäuern bildet sich ein farbloser Niederschlag, der als Bistetronsäure **12b** identifiziert werden konnte.

Im IR-Spektrum findet sich für die Ammonium-Gruppen eine breite und wenig strukturierte Bande zwischen 2600 und 3300 cm^{-1} . Die Lactoncarbonylschwingungen werden bei 1725 cm^{-1} registriert. Auffällig sind zwei verbreiterte und sehr intensive Banden bei 1580 und 1525 cm^{-1} .

Die ^1H -NMR-Daten unterscheiden sich naturgemäß nur wenig von denen der Ausgangsverbindung. Insgesamt treten die H-Atome leicht diamagnetisch verschoben in Resonanz. Die acht NH-Protonen bilden mit Spuren von Wasser in DMSO einen breiten und austauschbaren Mischpeak bei ca. 4.2 ppm .

Strukturbeweise für **34b**:

Wesentliche Strukturbeweise sind die NH-Absorption im KBr-Spektrum bei 3315 cm^{-1} sowie ein mit D_2O austauschbares Singulett bei 10.81 ppm (NH) im ^1H -NMR-Spektrum. Gegenüber den unsymmetrisch substituierten Dihydropyridinen **14** ist dieses Signal um ca. 0.9 ppm zu tiefem Feld verschoben. Die Resonanzen für ein Methin- (4.89 ppm , s) und vier Methylenprotonen (zwei Dubletts bei 4.97 und 5.05 ppm , $J_{\text{AB}} = 16.7$) erscheinen im üblichen Bereich.

Das Massenspektrum zeigt unter anderem die typische Dihydropyridinfragmentierung. (vergl. S. 42)

Die Eliminierung des Nitrophenylrestes aus dem Molekülion $m/z\ 314$ (79.5%) führt zum Basispeak $m/z\ 192$.

Die ^{13}C -NMR-Daten sind in Tabelle 3 (S. 44) zusammengefaßt.

Strukturbeweise für 35:

Die spektroskopischen Daten bieten keine Überraschung. Gegenüber den Spektren der Ausgangssubstanz sind die schon bekannten Veränderungen zu beobachten. (vergl. Strukturbeweis für die Verbindungen 15)

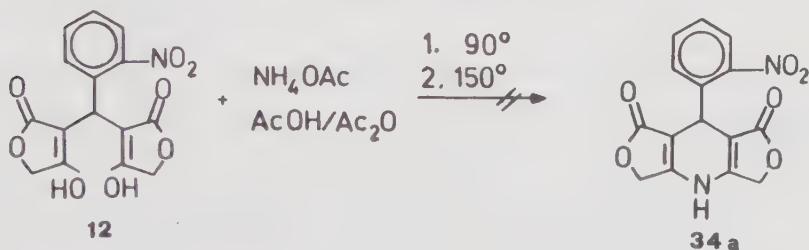
So fehlen im ^1H -NMR-Spektrum die Resonanzen für das Methin- und NH-Proton, die $\text{CH}_2\text{-O}$ -Gruppen erscheinen als Singulett bei 5.59 ppm.

IR-spektroskopisch werden die Carbonylabsorptionen jetzt bei höheren Wellenzahlen registriert (1760 und 1773 cm^{-1}).

Das langwelligste Maximum im Elektronenspektrum findet sich um 30 nm hypsochrom verschoben bei 280 nm.

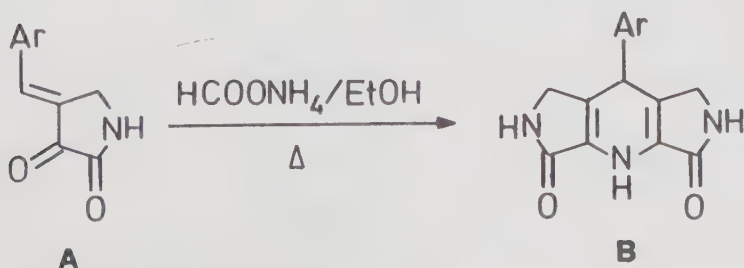
7.4 Versuche zur Darstellung von 34a

a. Die direkte Umsetzung von **12a** mit Ammoniumacetat in AcOH/Ac₂O bei 90° in Anlehnung an die Synthese der Dihydropyridine **14d-f** (S. 38) gelang nicht. Es ließ sich nur unverändertes Ausgangsprodukt regenerieren. Unter drastischen Bedingungen (15 stündiges Erhitzen im Bombenrohr auf 150°) war dc die Entstehung einer größeren Zahl von Zersetzungsprodukten und in Spuren die Bildung des Pyrans **30a** nachweisbar.



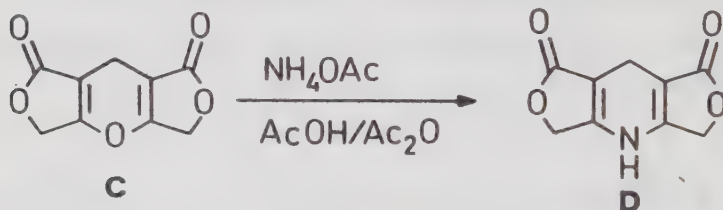
Formelschema 57

b. SNYDER⁵¹⁾ hatte aus 4-Benzyliden-2,3-dioxopyrrolidinen **A** mit überschüssigem Ammoniumformiat in EtOH die anellierte Dihydropyridine **B** erhalten. Unter gleichen Bedingungen ergab die Umsetzung des Benzylidenfurandions **8b** nur undefinierte Zersetzungsprodukte.



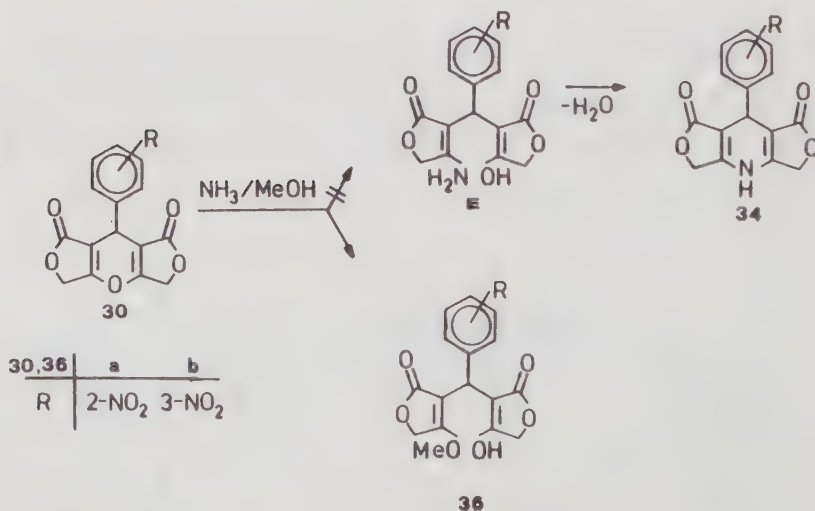
Formelschema 58

- c. Von BUTULA und GRGURIC⁸⁰⁾ war die Überführung des Pyranderivates **C** in das korrespondierende Dihydropyridin **D** durch Reaktion mit Ammoniumacetat in AcOH/Ac₂O beschrieben worden. In entsprechenden Versuchen mit **30a** ließ sich keinerlei Reaktion beobachten, das Edukt konnte quantitativ zurückgewonnen werden.



Formelschema 59

- d. In einer letzten Reaktion wurden die Pyrane **30** direkt mit NH₃ in trockenem MeOH umgesetzt. Nach nucleophiler Ringöffnung war die Entstehung



Formelschema 60

eines Tetronsäureamids **E** zu erwarten, das anschließend mit Eisessig bzw. Polyphosphorsäure zu den gewünschten Dihydropyridinen **34** cyclisiert werden sollte.

Die Umsetzung verlief einheitlich, allerdings nicht in der gewünschten Weise. Aufgrund der spektroskopischen Daten und der CHN-Analysen konnte den farblosen Substanzen die Struktur eines Bistetronsäuremonomethylesters **36** zugeordnet werden. (Formelschema 60)

Strukturbeweise:

Die Substanzen lösen sich in kalter, 10 proz. Carbonatlösung.

IR-spektroskopisch (**36b**, Abbildung 43) wird im Vergleich mit der Bistetronsäure **12b** eine zusätzliche Carbonylabsorption bei 1735 cm^{-1} (Tetronsäure-ester) registriert. Banden bei 1698 cm^{-1} (CO, Tetronsäure), 1655 cm^{-1} und 1618 cm^{-1} für die C=C-Valenzschwingungen sowie bei 1525 cm^{-1} und 1350 cm^{-1} für die aromatische Nitrogruppe belegen weitere funktionelle Gruppen des Moleküls. Oberhalb von 2600 cm^{-1} sind diverse Absorptionen der OH-Bindung zu erkennen.

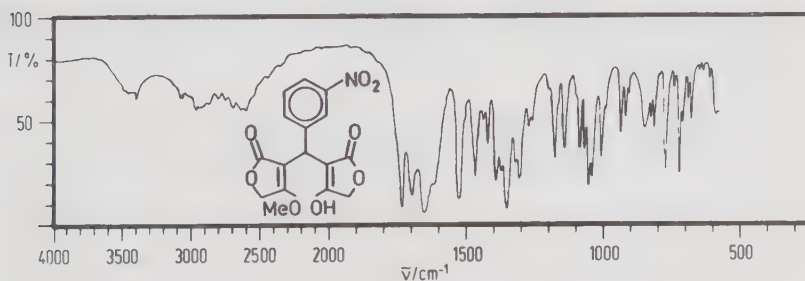


Abb. 43: IR-Spektrum von **36b** in KBr

Abbildung 44 zeigt das ^1H -NMR-Spektrum von **36a**.

Strukturbeweisend ist ein Singulett bei 3.75 ppm für eine Estermethylgruppe.

Nach Spektrenvergleich mit **12a** können die Singuletts für zwei CH_2 -Gruppen eindeutig zugeordnet werden (4.61 ppm, Tetronsäure; 5.00 ppm, Tetronsäureester). Neben dem Methinproton (5.15 ppm, s) treten vier aromatische H-Atome nur geringfügig verschoben in Resonanz.

Das OH-Proton (3.35 ppm) bildet mit Wasser in DMSO einen austauschbaren Mischpeak. Im Spektrum der m-Nitroverbindung **36b** wird dafür ein breites Signal bei ca. 12 ppm gefunden.

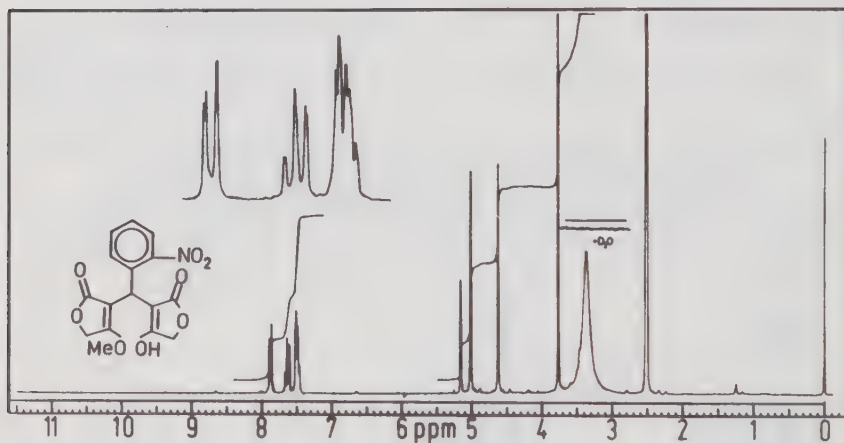


Abb. 44: 250-MHz- ^1H -NMR-Spektrum von **36a** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

8 Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit werden zwei Synthesewege zu den 3-Nitrobenzyliden-2,4-(3*H*,5*H*)-furan-dionen **8** untersucht.

Weg A

Alkylierung des aus Acetessigsäureethylester und Pyrrolidin zugänglichen Enamins **2** ergibt die drei isomeren 2-Nitrobenzyl-acetessigester **3**, die nach Bromierung und Umlagerung thermisch zu den entsprechenden 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren **6** cyclisiert werden.

Durch schnelle Aufarbeitung des Bromierungsansatzes läßt sich der 2-Brom-2-(4-nitrobenzyl)-acetessigester **5** als Primärprodukt dieser Reaktion fassen.

Die Dehydrierung der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren mit Thionylchlorid zu den Verbindungen **8** gelingt bei den m- und p-Nitro-Derivaten.

Gestützt auf die Isolierung des 3-Chlor-3-(4-nitrobenzyl)-2,4-(3*H*,5*H*)-furan-dions (**7**) wird der Mechanismus dieser Reaktion diskutiert.

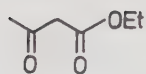
Weg B

Monobromierung von Acetessigsäureethylester und Umlagerung ergeben den 4-Bromacetessigester **9**, der alkalisch zu Tetronsäure (**10**) cyclisiert wird.

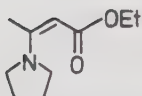
Diese läßt sich in Gegenwart von HCl (konz) mit Nitrobenzaldehyden zu den gewünschten 3-Nitrobenzyliden-furandionen **8** kondensieren.

Als Nebenprodukte dieser Reaktion werden o- und m-Nitrobenzyliden-bistetronsäuren **12** erhalten, deren Menge durch Verwendung eines großen Überschusses an Aldehyd stark reduziert wird.

Die Furandione **8** fallen jeweils als *E/Z*-Gemisch im Verhältnis von etwa 2 : 3 an.



Weg A

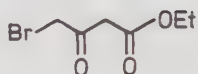


2

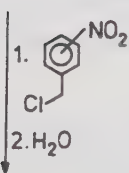
Weg B

1. Br₂

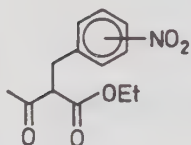
2. Umlagerung



9

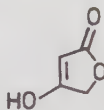


o,m,p

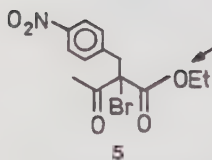


3

2,5N KOH



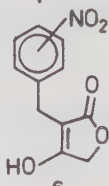
10



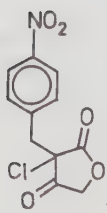
5

1. Br₂
2. Umlagerung
3. 135° / 20 Torr

o,m,p



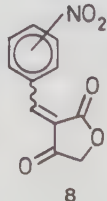
6



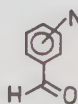
7

SOCl₂

m,p



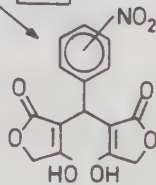
8



H⁺

o,m

o,m,p



12

Im zweiten Teil werden Umsetzungen der Furandione **8** mit Acetessigesterderivaten beschrieben.

Aus der Schmelze der m-nitro-substituierten Verbindung **8** mit 3-Aminocrotonsäureestern bzw. 2-Amino-2-penten-4-on (Methode A) werden die Dihydrophthalide **17** als Racemat erhalten. Die Dehydrierung zu den Phthaliden **18** gelingt mit aktiviertem Braunstein.

Unter den gleichen Bedingungen ergeben o-nitro-substituierte **8** ausschließlich die Hexahydrofuro[3,4-b]pyridine **16**, während p-nitro-substituierte **8** in Abhängigkeit vom Rest R entweder zu Verbindungen des Typs **16** oder **17** führen.

Umsetzungen der Benzylidenfurandione **8** mit den Enaminoestern bzw. -ketonen **13** in tert. Butanol bei Raumtemperatur (Methode B) ergibt in jedem Fall die entsprechenden Tetrahydropyridine **16**.

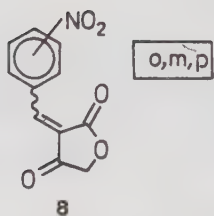
Deren Struktur ist aufgrund von ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren sowie durch Heranziehung von Dreiding-Modellen gesichert.

Chemisch lassen sich diese Halbaminale durch Oxidation mit aktiviertem Braunstein (Methode G) zu den anellierten Pyridinen **15** oder durch Behandlung mit Eisessig (Methode E) bzw. Acetanhydrid in Pyridin (Methode F) zu den Dihydropyridinen **14** charakterisieren.

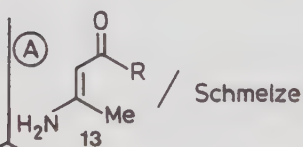
Die Dihydropyridine **14** sind ebenfalls erhältlich durch Erhitzen von **8** mit Acetessigester in Eisessig unter Zusatz von Ammoniumacetat (Methode C) oder durch Erhitzen mit den Enaminen **13** in Eisessig (Methode D).

Als Strukturbeweis dient neben den spektroskopischen Daten die Oxidation mit HNO_3 (Methode H) zu den Pyridinen **15**.

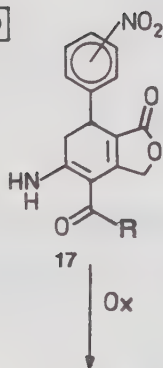
Verbindungen des Typs **14**, **16** und **17** werden von der Firma Bayer AG auf ihre pharmakologische Wirkung geprüft.



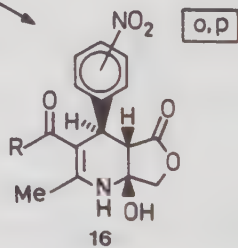
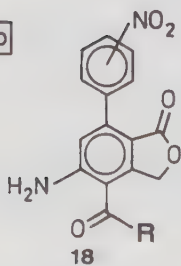
o,m,p



m,p



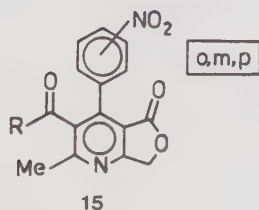
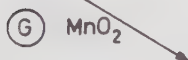
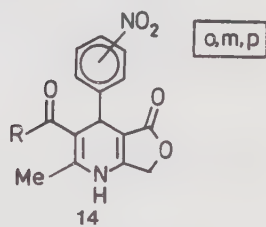
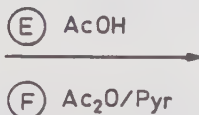
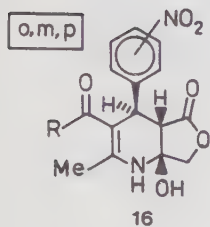
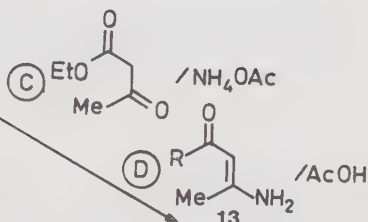
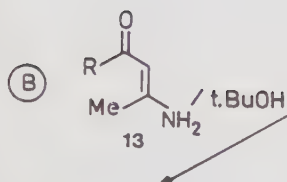
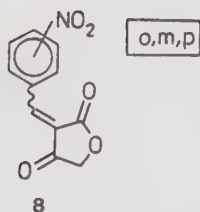
m,p



o,p

**4*R*, 4*aS*, 7*aS*
und
4*S*, 4*aR*, 7*aR***

R = Me, OMe, OEt

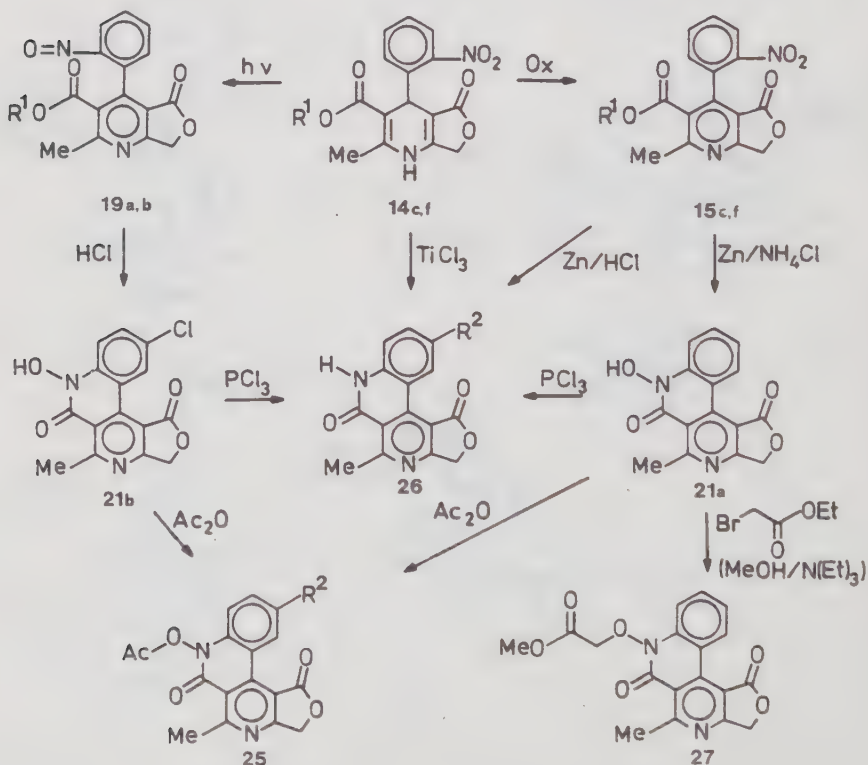


R = Me, OMe, OEt

Der dritte Teil beschäftigt sich mit den Reaktionen der o-Nitrophenylpyridinderivate **14**, **15** (**c,f,i**).

Oxidation der Dihydropyridin-Ester **14c,f** ergibt die Pyridine **15c,f**, die sich mit Zink/Ammoniumchlorid zur Hydroxamsäure **21a** cyclisieren lassen.

Bestrahlung von **14c,f** führt durch intramolekulare Redoxreaktion zu den Nitrosoverbindungen **19a,b**, die sich mit HCl (konz) zu der chloresubstituierten Hydroxamsäure **21b** umsetzen lassen.



$\text{R}^1 = \text{Me, Et}$

$\text{R}^2 = \text{H, Cl}$

Die chemische Charakterisierung dieser Hydroxamsäuren **21** erfolgt einerseits durch Acetylierung zu den Verbindungen **25** und andererseits durch Reduktion mit PCl_3 zu den Lactamen **26**.

Das Lactam mit $\text{R} = \text{H}$ ist ebenfalls durch Reduktion des Pyridins **15c** mit Zn/HCl und unerwartet auch durch Umsetzung des Dihydropyridins **14c** mit TiCl_3 zugänglich.

Alkylierung von **21a** mit Bromessigsäureethylester in Methanol unter Basenkatalyse ergibt unter Umesterung die Verbindung **27**.

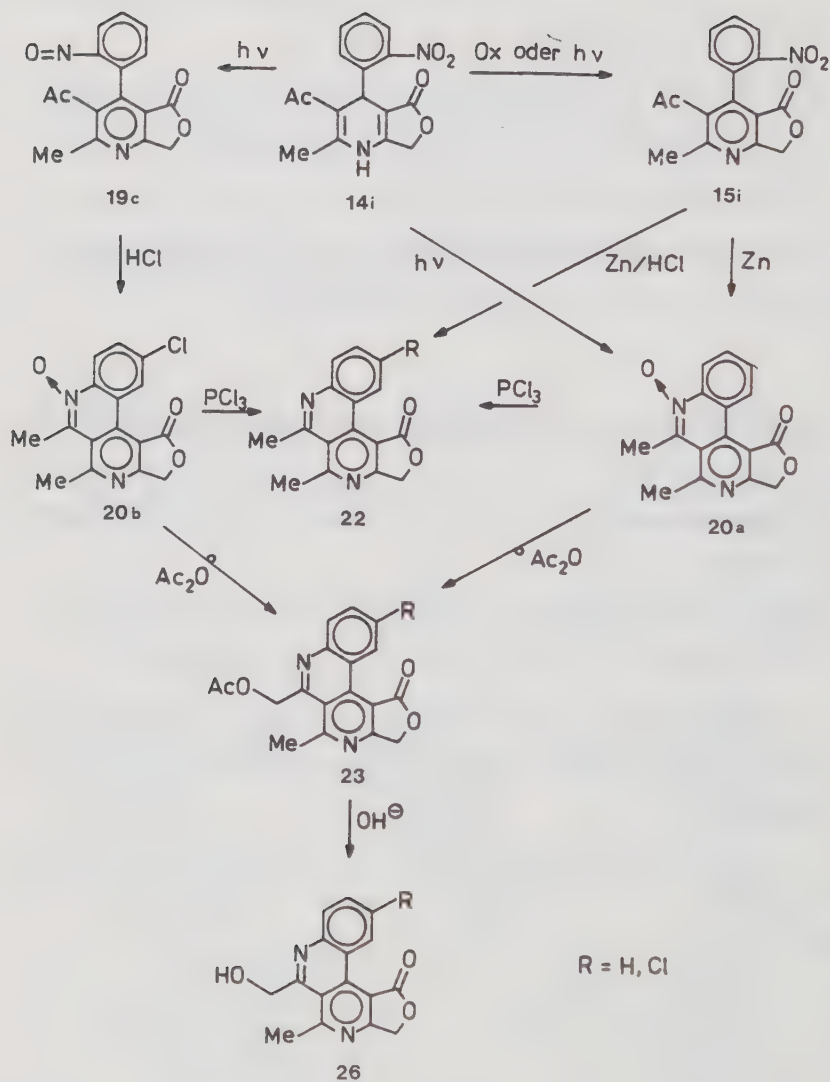
Die Bestrahlung des 6-Acetyltetrahydrofuro[3,4-b]pyridins **14i** führt zu drei Produkten,

dem Nitrosophenylpyridin **19c**, das mit HCl (konz) das chlorhaltige N-Oxid **20b** ergibt,

dem Pyridin **15i**, das auch durch Oxidation mit HNO_3 aus **14i** erhältlich ist, und dem halogenfreien N-Oxid **20a**, das auch aus **15i** zugänglich ist.

Die N-Oxide **20** werden durch Desoxygenierung mit PCl_3 zu den Substanzen **22** und durch Boekelheide-Umlagerung mit Acetanhydrid zu den Verbindungen **23** charakterisiert.

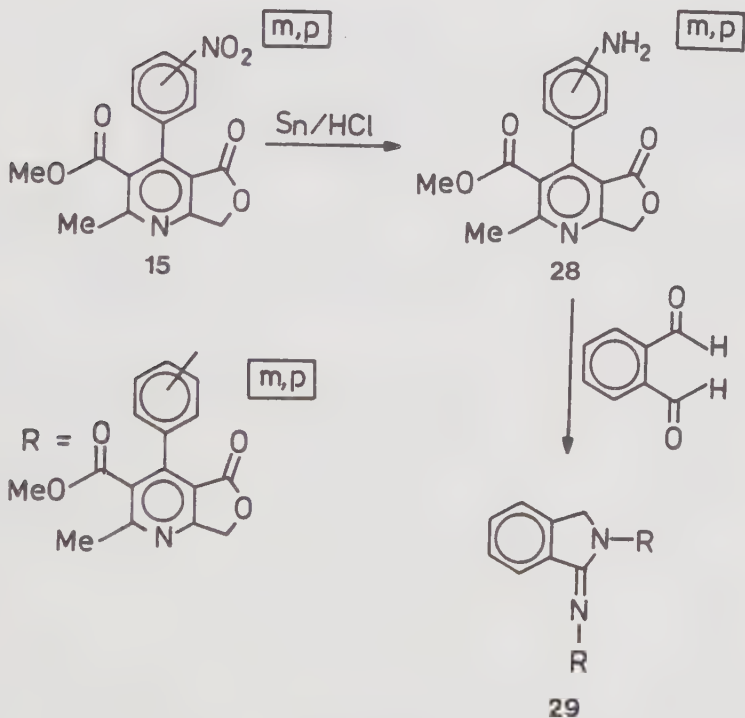
Alkalische Hydrolyse der Ester **23** liefert die Hydroxymethylverbindungen **26**.



Im vierten Teil wird über die Synthese der Aminophenylpyridine **28** und deren Umsetzung mit Phthalaldehyd berichtet.

Die Darstellung der aromatischen Amine **28** gelingt durch Erhitzen der entsprechenden Nitro-Derivate **15a,b** mit Zinn/HCl in guten Ausbeuten.

Bei der Umsetzung mit Phthalaldehyd resultiert in beiden Fällen ein Amidin des Typs **29**.



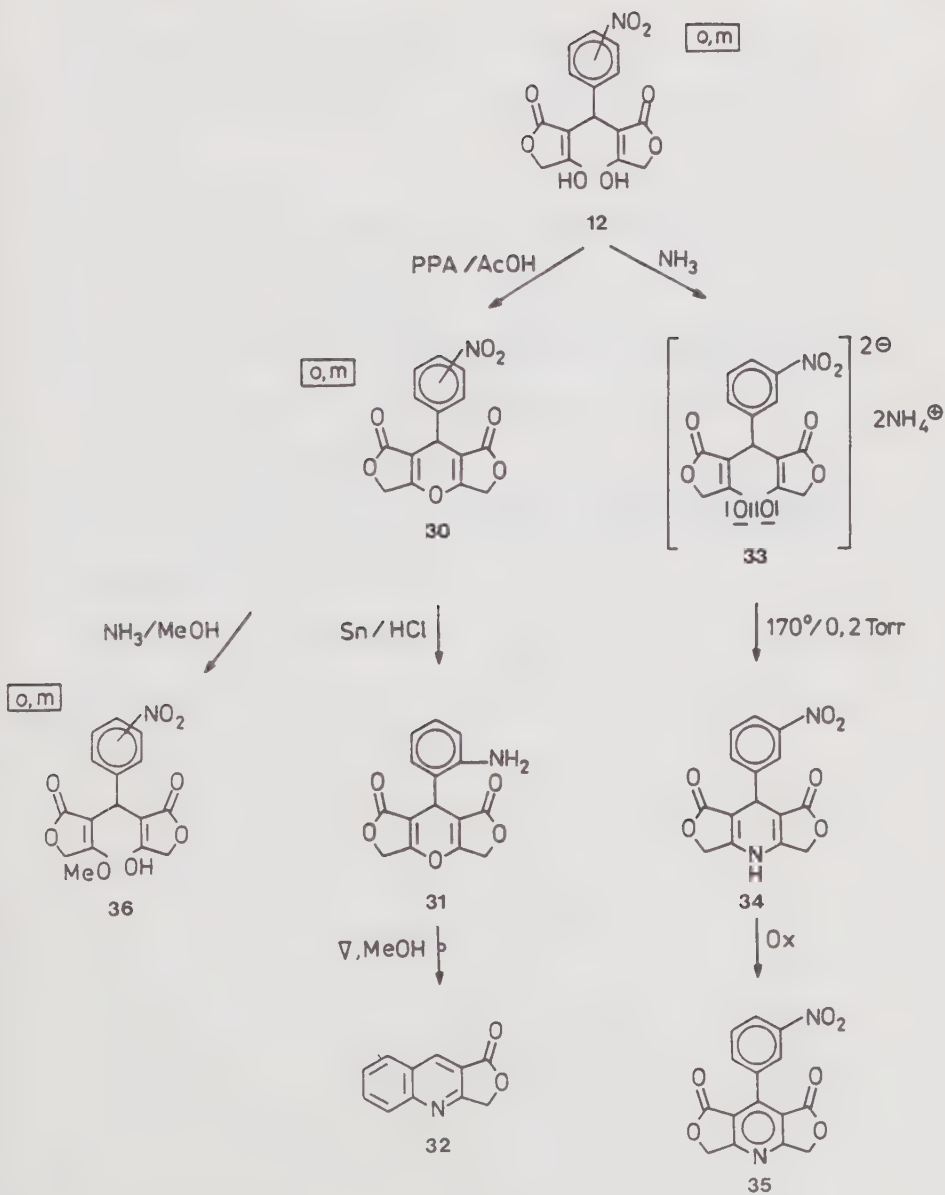
Der fünfte und letzte Teil der Arbeit behandelt die Reaktionen der Bistetronsäuren **12**.

Nach Überführung der Säure in das Diammoniumsalz **33b** gelingt die Cyclisierung zum 1,4-Dihydropyridin **34b** und dessen Charakterisierung durch Oxidation zum Pyridin **35**.

Cyclodehydratisierung der Säuren **12** mit Polyphosphorsäure in Eisessig ergibt die Pyrane **30**, die mit Ammoniak in Methanol zu den Bistetronsäuremonomethylestern **36** reagieren.

Reduktion des o-Nitrophenylpyrans führt zum Amin **31**, das durch Erhitzen in Methanol leicht zum Furo[3,4-b]chinolin **32** umgelagert wird. Ein Reaktionsmechanismus für diese Umsetzung wird formuliert.

Die Strukturen der dargestellten Verbindungen werden mit spektroskopischen Methoden (IR-, UV-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR- und Massenspektren) bewiesen.



- Die in dieser Arbeit vorgelegten Ergebnisse wurden am 30.06.83 von Herrn Professor Görlitzer bei der Bayer AG in Wuppertal vorgetragen.
- Nach Anfertigung der Reinschrift der vorliegenden Dissertation erschien in der Zeitschrift "Arzneimittel-Forschung" ⁸⁴⁾ die Arbeit:

"Nitrendipine: Identification and Synthesis of Main Metabolites"

Dort wird die Darstellung der 1,4-Dihydropyridine **14b,e** und der Pyridine **15b,e** und **35** beschrieben.

Die Verbindungen **14b,e** und **35** wurden auf anderem Wege dargestellt. Für die Substanzen **15b,e** wurden die Massenspektren nebst Fragmentierungsschemata wiedergegeben.

Ansonsten erfolgte die Charakterisierung ausschließlich durch Angabe der Schmelzpunkte.

EXPERIMENTELLER TEIL

9 Beschreibung der Versuche

9.1 Allgemeine Angaben

Temperaturangaben: in der Celsius-Skala

Schmelzpunkte: Linströmgerät, nicht korrigiert

Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240 B,
Institut für Pharmazie der FU Berlin

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 297

UV-Spektren: Zeiss PMQ-2; (s = Schulter)

^1H -NMR-Spektren: Bruker WP-60 und WM-250; die chemischen Verschiebungen
sind in ppm nach der δ_{TMS} -Skala, die Kopplungskonstanten
in Hz angegeben

^{13}C -NMR-Spektren: Bruker WM-250

Massen-Spektren: CH-7A Varian MAT Bremen, Quellentemperatur 170°,
Ionisierungsenergie 70 eV

Dünnschicht-Chromatographie:

DC-Fertigplatten (Glas) "Merck", 5 cm x 10 cm,

Adsorbens: Kieselgel 60 F₂₅₄

Fließmittel: FM 1 : Toluol/EtOH (9+1)

FM 2 : Toluol/EtOH (8+2)

FM 3 : Toluol/EtOH (1+1)

FM 4 : CHCl_3

Fluoreszierende Substanzen sind mit * gekennzeichnet

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Instituts der Freien Universität Berlin danke ich für die hilfreiche Unterstützung und Zusammenarbeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Frau D. SIEKER für das Zeichnen der Formeln und bei Herrn J. LINDEMANN für die Hilfe bei der Diskussion der Massenspektren.

9.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

Darstellung der bisalkylierten Acetessigester 1

AAV 1: analog Lit. ^{16a)}

Zu einer Lösung von 0.1 mol Na in 100 ml EtOH wird zunächst 0.1 mol Acetessigsäureethylester und dann 0.1 mol Nitrobenzylchlorid zugetropft. Anschließend wird unter Rühren erhitzt, bis der Ansatz praktisch neutrale Reaktion zeigt (ca. 20 h). Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der feste Rückstand mit viel Wasser und wenig Ether gewaschen und umkristallisiert.

Darstellung der 2-Nitrobenzyl-acetessigester 3

AAV 2: 0.1 mol Nitrobenzylchlorid und 0.13 mol 3-Pyrrolidinocrotonsäureethylester (**2**) werden in 50 ml EtOH gelöst und 48 h unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, mit 50 ml H₂O kurz erwärmt und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wird neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das zurückbleibende Öl wird im Vakuum destilliert.

Darstellung der Kupferchelate 4

AAV 3: 10 mmol 2-Nitrobenzyl-acetessigester **3** werden in 20 ml MeOH gelöst und mit ca. 50 ml 15 proz. wässriger CuAc₂-Lösung versetzt. Beim Kühlen kristallisieren die Kupferchelate. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit MeOH gewaschen und getrocknet.

Darstellung der 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren 6

AAV 4: in Anlehnung an Lit.^{23, 24, 25)}

Zu einer Lösung von 10 mmol 2-Nitrobenzyl-acetessigester **3** in 50 ml CHCl_3 werden 10 mmol Br_2 in 20 ml CHCl_3 bei -5° langsam zuge-
tropft. Anschließend wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt und
dann 1 h ungetrocknete Luft durch den Ansatz gesaugt. Nach dem
Trocknen wird das Lösungsmittel abdestilliert und das zurück-
bleibende Öl 2 h bei $130-140^\circ$ und ca. 20 Torr gerührt. Der Ansatz
wird sofort mit 100 ml 10 proz. K_2CO_3 -Lösung versetzt und mit
Ether ausgeschüttelt. Dann wird die wässrige Phase vorsichtig mit
15 proz. HCl neutralisiert, von den sich im Neutralen zunächst ab-
scheidenden dunklen, öligen Verunreinigungen abdekantiert, an-
schließend angesäuert und abgesaugt. Der Niederschlag wird mit
 H_2O und wenig CHCl_3 gewaschen.

Darstellung der 3-Nitrobenzyliden-2,4-(3H,5H)-furanidione 8

AAV 5: analog Lit.³⁴⁾

0.1 mol 3-Nitrobenzyl-tetronsäure **6** werden in 150 ml Toluol sus-
pendiert, mit der 2.5 fachen Gewichtsmenge SOCl_2 versetzt und
4-20 h unter Rückfluß gekocht. Fest ausgefallene Reaktionspro-
dukte werden abgesaugt, weitere Kristallisation erfolgt nach Ein-
engen und Kühlen des Reaktionsansatzes. Die Niederschläge werden
mit Toluol und Ether gewaschen und umkristallisiert.

AAV 6: analog Lit.³⁵⁾

0.2 mol Nitrobenzaldehyd werden geschmolzen, 10 Tropfen HCl (konz)
und 40 mmol Tetronsäure (**10**) unter Rühren zugegeben und der An-
satz 20 min bei der angegebenen Temperatur gerührt. Der noch

warme, ölige Ansatz wird vorsichtig mit ca. 50 ml Ether versetzt. Beim Anreiben fällt massiv ein gelber Niederschlag aus. Der Niederschlag wird abgesaugt, ausgiebig mit Ether gewaschen und in ca. 200 ml Toluol aufgekocht. Es wird vom Ungelösten (Bistetronsäuren **12**) abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Beim Kühlen kristallisiert die Titelsubstanz.

Darstellung der 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-b]pyridine **14**

AAV 7: analog Lit.⁵⁶⁾

2 mmol Nitrobenzylidenfurandion **8**, 2.5 mmol Acetessigsäureethylester und 3 mmol NH_4OAc werden in 20 ml AcOH suspendiert und 3 h bei 90-100° gerührt. Anschließend wird eingeeengt und der ölige Rückstand mit EtOH angerieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig EtOH gewaschen.

AAV 8: analog Lit.⁵⁶⁾

15 mmol Nitrobenzylidenfurandion **8** und 17 mmol 3-Aminocrotonsäureester **13a,b** bzw. 2-Amino-2-penten-4-on (**13c**) werden in 30 ml AcOH suspendiert und 90 min bei 95° gerührt. Nach dem Einengen wird der ölige Rückstand mit EtOH angerieben. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit wenig EtOH gewaschen.

AAV 9: wie unter AAV 8 beschrieben, die Reaktion wird jedoch unter Zusatz von 3 ml Ac_2O durchgeführt.

AAV 10: 20 mmol Hexahydrofuro[3,4-b]pyridin **16** werden in 20 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 8 ml Ac_2O versetzt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit 25 proz. HCl angesäuert und mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach dem Waschen der organischen Phase mit H_2O

wird über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Ölige Rückstände werden mit wenig EtOH angerieben, feste Rückstände in wenig EtOH aufgeschlämmt. Es wird abgesaugt und umkristallisiert.

Darstellung der anellierte Pyridine **15** und **35**

AAV 11: analog Lit.⁶¹⁾

6 mmol der partiell hydrierten Pyridine **14** bzw. **34b** werden mit einer Mischung aus 1.5 g HNO_3 (konz) und 7 g 25 proz. H_2SO_4 versetzt und unter Rühren vorsichtig auf dem Ölbad erwärmt, bis die Bildung nitroser Gase beendet ist (5-20 min). Nach dem Abkühlen wird mit H_2O verdünnt, der Niederschlag abgesaugt, mit H_2O und EtOH gewaschen und umkristallisiert.

AAV 12: 1 mmol des partiell hydrierten Pyridins **14** bzw. **16** wird in 200 ml Toluol gelöst und nach Zusatz von 1g aktiviertem MnO_2 (aktiviert durch 2 stündiges Erhitzen im Trockenschrank auf ca. 115°) 2 h am Wasserabscheider gekocht. Es wird heiß filtriert, das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand umkristallisiert.

Darstellung der 1,4,4a,5,7,7a-Hexahydrofuro[3,4-b]pyridine **16**

AAV 13: in Anlehnung an Lit.⁵⁵⁾

4 mmol Nitrobenzylidenfurandion **8** und 4.4 mmol 3-Aminocrotonsäure-ester **13a,b** bzw. 2-Amino-2-penten-4-on (**13c**) werden in 5 g tert. Butanol suspendiert und 4-20 h bei 30° gerührt.

AAV 14: 2 mmol Nitrobenzylidenfurandion **8** und 4 mmol 3-Aminocrotonsäure-ester **13a,b** bzw. 2-Amino-2-penten-4-on (**13c**) werden innig ge-

mischt und 20-60 min bei 70-90° gerührt.

Aufarbeitung:

- A Die klare Lösung wird am Rotationsverdampfer bei niedriger Temperatur eingengt und das zurückbleibende Öl mit ca. 10 ml EtOH und mit H₂O bis zur gerade noch aufschüttelbaren Trübung versetzt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig EtOH und Ether gewaschen und umkristallisiert.
- B Der feste Ansatz bzw. die Suspension wird vorsichtig mit wenig Ether verdünnt, der Niederschlag abfiltriert, mit Ether gewaschen und umkristallisiert.
- C Der feste Ansatz wird mit wenigen ml MeOH versetzt. Zur klaren Lösung wird H₂O bis zur gerade noch aufschüttelbaren Trübung zugegeben. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig MeOH/H₂O und mit Ether gewaschen und umkristallisiert.
- D Die klare Lösung wird vorsichtig mit ca. 40 ml H₂O verdünnt und mit 200 ml Ether geschüttelt. Der sich beim Kühlen bildende kristalline Niederschlag wird mit MeOH/H₂O gewaschen und umkristallisiert.
- E Der Ansatz wird mit H₂O und mit 5 ml 10 proz. K₂CO₃-Lösung versetzt. Die klare, wässrige Phase wird mit 200 ml Ether ausgeschüttelt, die Etherphase dann mit ca. 30 ml H₂O geschüttelt. Nach dem Einengen dieses Zwei-Phasen-Gemisches auf ca. 100 ml erfolgt im Kühlschrank langsame Kristallisation. Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.
- F Der ölige Ansatz wird mit MeOH angerieben, der Niederschlag abgesaugt, mit wenig MeOH und Ether gewaschen und umkristallisiert.

- G Der feste Ansatz wird mit einigen ml MeOH versetzt. Der ungelöste Rückstand wird abfiltriert, mit wenig MeOH gewaschen und umkristallisiert.

Darstellung der 6,7-Dihydrophthalide 17

- AAV 15: 30 mmol 3-Aminocrotonsäureester **13a,b** bzw. 2-Amino-2-penten-4-on (**13c**) werden bei 100° auf dem Ölbad geschmolzen und 5 mmol Nitrobenzylidenfurandion **8** zugegeben. Die Schmelze wird 1-5 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit ca. 10 ml EtOH versetzt und vom Ungelösten abfiltriert. Der Niederschlag wird mit EtOH gewaschen.

Darstellung der Phthalide 18

- AAV 16: 1 mmol des Dihydrophthalids **17** wird mit 1 g aktiviertem MnO₂ (aktiviert durch 2 stündiges Erhitzen im Trockenschrank auf ca. 115°) in 500 ml Toluol 2 h am Wasserabscheider gekocht. Es wird heiß filtriert und die klare farblose Lösung eingeeengt. Beim Kühlen kristallisiert das Phthalid. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit EtOH gewaschen und umkristallisiert.

Darstellung der Nitrosophenylpyridine 19

- AAV 17: 3 mmol 4-(2-Nitrophenyl)-tetrahydrofuro [3,4-b]pyridin **14c,f,i** werden in 150 ml trockenem Aceton gelöst. Die klare, gelbe Lösung wird 2-3 h (dc-Kontrolle) direkter Sonnenbestrahlung ausgesetzt (Temperatur der Lösung: <15°). Der Ansatz verfärbt sich tiefgrün.

Aufarbeitung:

- A Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und das zurückbleibende grüne Öl mit Ether angerieben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig kaltem Ether gewaschen und umkristallisiert.
- B Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit ca. 200 ml Ether ausgekocht und vom Ungelösten heiß abfiltriert. Aus der tiefgrünen Etherlösung kristallisiert nach dem Einengen die Titelsubstanz.

Darstellung der Benzo[f]furo[3,4-c][2,7]naphthyridine **20b** und **21b**

AAV 18: analog Lit.⁹⁾

2 mmol der Nitrosophenylpyridine **19** werden 30 min bei Raumtemperatur in 20 ml HCl (konz) gerührt.

Aufarbeitung:

- A Die klare Lösung wird mit 3.5 N NaOH neutralisiert und mehrfach mit CHCl_3 ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wird umkristallisiert.
- B Die gelbe Suspension wird mit 3.5 N NaOH auf pH 2-3 gebracht, der Niederschlag abgesaugt, mit 10 proz. NaHCO_3 -Lösung, H_2O und EtOH gewaschen und umkristallisiert.

Darstellung der Benzo[f]furo[3,4-c][2,7]naphthyridine **22**

AAV 19: analog Lit.^{9, 73)}

1 mmol des N-Oxids **20** und 1 ml PCl_3 werden in 40 ml trockenem

CHCl_3 gelöst und 30 min unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Die Lösung wird in 200 ml H_2O eingetragen, mit 2.5 N KOH neutralisiert und mit insgesamt 200 ml CHCl_3 extrahiert. Der feste Rückstand aus der Chloroformphase wird umkristallisiert.

Darstellung der Benzo[f]furo[3,4-c][2,7]naphthyridine **23** und **25**

AAV 20: 1 mmol der Hydroxamsäure **21** bzw. des N-Oxids **20** wird in 10 ml Ac_2O suspendiert und ca. 1 h (dc-Kontrolle) bei 95° gerührt.

Aufarbeitung:

- A Die klare Lösung wird mit Ether versetzt, beim Kühlen kristallisiert das Produkt analysenrein aus.
- B Der Ansatz wird in 150 ml H_2O eingerührt, mit 2.5 N KOH auf pH 4-5 eingestellt und mehrfach mit insgesamt 200 ml CHCl_3 ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wird mit Ether gewaschen und umkristallisiert.
- C Wie unter B beschrieben, nach dem Neutralisieren wird der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

Darstellung der Benzo[f]furo[3,4-c][2,7]naphthyridine **24**

AAV 21: 1 mmol **23** wird in MeOH gelöst und nach Zusatz von 2 Tropfen 3.5 N NaOH kurz aufgeköcht. Beim Einengen des Ansatzes kristallisiert das Produkt. Es wird abgesaugt und umkristallisiert.

Darstellung der Lactame 26

AAV 22: in Anlehnung an Lit.⁹⁾

1 mmol der Hydroxamsäure **21** wird in 15 ml trockenem CHCl_3 suspendiert, mit 2 ml PCl_3 versetzt und ca 7 h (dc-Kontrolle) unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß erhitzt. Nach 3 h wird nochmals 1 ml PCl_3 zugesetzt. Der Ansatz wird in 200 ml H_2O eingerührt und mit 3.5 N NaOH alkalisiert (pH 12-13). Der Niederschlag wird abgesaugt und umkristallisiert.

Darstellung der Aminophenylpyridine 28

AAV 23: analog Lit.^{9, 78)}

3 mmol des entsprechenden Nitrophenylpyridins **15** werden mit 2.1 ml H_2O , 4.5 ml HCl (konz) und 540 mg Sn versetzt und 90 min bei 80-90° gerührt. Der Ansatz wird zunächst mit 3.5 N NaOH und dann mit 10 proz. K_2CO_3 -Lösung neutralisiert und mehrfach mit insgesamt 500 ml Ether ausgeschüttelt. Nach dem Waschen (H_2O) und Trocknen der Etherphase wird das Lösungsmittel abdestilliert und der feste Rückstand umkristallisiert.

Darstellung der Isoindoline 29

AAV 24: 4 mmol der Aminoverbindung **28** in 50 ml CHCl_3 werden bei 0° langsam (1 h) zu einer Lösung von 4 mmol Phthaldialdehyd in 40 ml CHCl_3 getropft. Anschließend wird noch 30 min bei 0° gerührt. Der Ansatz wird im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand mit Aceton angerieben. Der Niederschlag wird nach dem Absaugen mehrfach umkristallisiert.

Darstellung der Bistetronsäuren 12

AAV 25: analog Lit.⁸⁰⁾

10 mmol Tetronsäure (**10**) in 20 ml 50 proz. EtOH werden mit 10 Tropfen Diethylamin versetzt. Anschließend werden bei Raumtemperatur 5 mmol Nitrobenzaldehyd in 20 ml EtOH unter Rühren zugetropft. Der Ansatz wird 2 h unter Rückfluß gekocht, mit 30 ml H₂O versetzt, mit 25 proz. H₂SO₄ angesäuert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit H₂O und wenig EtOH gewaschen.

Darstellung der anellierten Pyrane 30

AAV 26: in Anlehnung an Lit.^{80, 81)}

5 mmol der Bistetronsäure **12** werden in ein Gemisch aus 20 g PPA und 40 g AcOH eingerührt und 3-5 h (dc-Kontrolle) auf 110-120° erhitzt. Der Ansatz wird auf Eiswasser gegeben, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und umkristallisiert.

Darstellung der Bistetronsäurediammoniumsalze 33

AAV 27: analog Lit.⁸⁰⁾

7 mmol der Bistetronsäure **12** werden in 80 ml trockenem EtOH suspendiert. Bei Raumtemperatur wird anschließend über KOH-Rotuli getrocknetes NH₃-Gas eingeleitet. Nach wenigen min ist der Ansatz klar und gelb. Es wird mit wenig Petrolether versetzt und gekühlt. Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit wenig EtOH und Ether gewaschen und getrocknet.

Darstellung der Bistetronsäuremonomethylester 36

AAV 28: 2 mmol des Pyrans **30** werden in 50 ml trockenem MeOH suspendiert. Analog AAV 27 wird NH_3 -Gas eingeleitet, bis der Ansatz klar ist (ca. 15-20 min). Anschließend wird auf ca. 10 ml eingengt, mit der gleichen Menge H_2O versetzt und mit 10 proz. HCl vorsichtig neutralisiert. Von den sich jetzt abscheidenden öligen Verunreinigungen wird abdekantiert, dann angesäuert und mit insgesamt 300 ml CHCl_3 ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na_2SO_4 wird zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird mit EtOH angerieben, der Niederschlag abgesaugt und umkristallisiert.

9.3 Beschreibung der Substanzen

9.3.1 Bisalkylierte Acetessigester 1

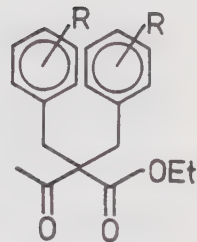
2,2-BIS-(4-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (1a)

Aus Acetessigsäureethylester und p-Nitrobenzylchlorid nach AAV 1.

Farblose Kristalle, Schmp. 137,5-140° (EtOH),

(Lit.¹⁴) 137-139°), Ausb. 70 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1345, 1515, 1523 (NO₂),
1710 (CO, Ester), 1735 (CO, Keton)



1	a	b
R	4-NO ₂	2-NO ₂

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 1.19 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 6.9), 2.01 (s, 3H, CH₃-CO), 3.30 (s, 4H, 2x CH₂-Phenyl), 4.16 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 6.9), 7.29 (m, $\approx$ d, 4H, 2x H-2, 2x H-6, J = 8.7), 8.14 (m, $\approx$ d, 4H, 2x H-3, 2x H-5, J = 8.7)

C₂₀H₂₀N₂O₇ (400.4); Molmasse: 400 (ms)

2,2-BIS-(2-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (1b)

Aus Acetessigsäureethylester und o-Nitrobenzylchlorid nach AAV 1.

Farblose Kristalle, Schmp. 102° (MeOH), (Lit.^{15b}) 103°), Ausb. 65 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1345, 1355, 1515, 1528 (NO₂), 1710 (CO, Ester),
1740 (CO, Keton)

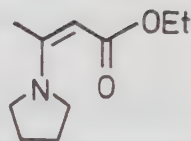
60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 0.97 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 6.9), 2.00 (s, 3H, CH₃-CO), 3.56 (s, 4H, 2x CH₂-Phenyl), 3.95 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 6.9), 7.23-7.51 (m, 6H, arom.), 7.67-7.91 (m, 2H, arom.)

C₂₀H₂₀N₂O₇ (400.4); Molmasse: 354 (M⁺ - 46) (ms)

9.3.2 3-PYRROLIDINO-CROTONSÄUREETHYLESTER (2)

Darstellung analog Lit.^{16b)}

1 mol Pyrrolidin, 1 mol Acetessigsäureethyl-
ester und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure werden
in 200 ml Toluol am Wasserabscheider gekocht,
bis kein Reaktionswasser mehr abgeschieden wird.



Nach dem Waschen und Trocknen der organischen
Phase wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand im Vakuum
fraktioniert. Die zwischen 110-120°/0.2 Torr übergelenden Anteile werden
verwendet.

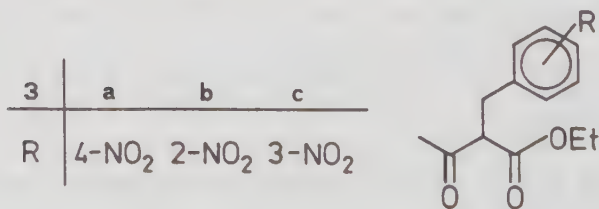
Fast farbloses Öl, erstarrt im Kühlschrank zu farblosen Kristallen.

Schmp. nach Lit.^{17b)} 28-30°, Ausb. 88 % d.Th.

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 1.25 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 6.9), 1.92
(m, 4H, CH₂-3, CH₂-4, Pyrrolidin), 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.30 (m, ≈t, CH₂-2,
CH₂-5, Pyrrolidin), 4.09 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 6.9), 4.46 (s, 1H, CH)

C₁₀H₁₇NO₂ (183.2); Molmasse: 183 (ms)

9.3.3 Monoalkylierte Acetessigester 3



2-(4-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (3a)

Aus **2** und p-Nitrobenzylchlorid nach AAV 2.

(Schmp. nach Lit.¹⁴⁾ 43-45°), Ausb. 62 % d.Th.

Darstellung der Ketoform **3aK** analog Lit.²²⁾

Das Keto-Enol-Gemisch **3a** wird in 90 proz. MeOH 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen, das zurückbleibende Öl in wenig Ether aufgenommen und mit Petrolether bis zur beginnenden Trübung versetzt. Beim Kühlen kristallisieren gelbliche Kristalle.

Schmp. 42°, Fe³⁺ : verzögerte Violettfärbung

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 1345, 1512 (NO₂), 1710 (CO, Ester), 1740 (CO, Keton)

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ /nm (log ϵ) = 223 (3.78), 273 (4.18)

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 1.21 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 6.9), 2.23 (s, 3H, CH₃-CO), 3.25 (m, 2H, CH₂-Phenyl, AB-Teil eines ABX-Systems), 3.79 (m, $\approx$ q, 1H, H-2, X-Teil eines ABX-Systems), 4.17 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 6.9), 7.34 (m, $\approx$ d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 8.14 (m, $\approx$ d, H-3, H-5, J = 8.7);

(s. Abb. 1)

Darstellung der Enolform **3aE** analog Lit.²²⁾

Der in Ether suspendierte Kupfer-Chelat-Komplex **4a** wird mit eiskalter, 25 proz. H₂SO₄ geschüttelt, bis sich der Komplex gelöst hat. Die Etherphase wird gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Anschließend wird langsam am Rotationsverdampfer bei möglichst niedriger Temperatur (<10°) eingengt. Das Enol fällt als farblose, feinkristalline Substanz an.

Schmp. 49°, Fe³⁺ : violett

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 1348, 1518 (NO₂), 1605 (breit, C=C), 1640 (CO, Ester)

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ /nm (log ϵ) = 224 (3.97), 263 (4.21)

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 1.19 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 7.3), 2.06 (s, 3H, CH₃), 3.67 (s, 2H, CH₂-Phenyl), 4.18 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 7.3), 7.31 (m, $\approx$ d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 8.14 (m, $\approx$ d, 2H, H-3, H-5, J = 8.7), 12.97 (s, 1H, OH)

(s. Abb. 1)

C ₁₃ H ₁₅ NO ₅	(265.3)	Ber.	C 58.86	H 5.70	N 5.28
		Gef.	C 59.03	H 5.71	N 5.17

Molmasse: 265 (ms); FM 4

2-(2-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (3b)

Aus **2** und o-Nitrobenzylchlorid nach AAV 2.

Gelbliches Öl, Kp. 135°/ca. 0.1 Torr, (Lit.^{15a}) ca. 180°/1 Torr),

Ausb. 49 % d.Th., Fe³⁺ : violett

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 1.21 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 6.9), 2.27 (s, 3H, CH₃-CO), 3.42 (m, 2H, CH₂-Phenyl, AB-Teil eines ABX-Systems), 3.96 (m, 1H, H-2, X-Teil eines ABX-Systems), 4.16 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 6.9), 7.33-7.53 (m, 3H, arom.), 7.92-8.09 (m, 1H, arom.)

C₁₃H₁₅NO₅ (265.3); Molmasse: 265 (ms); FM 4

2-(3-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (3c)

Aus **2** und m-Nitrobenzylchlorid nach AAV 2.

Gelbliches Öl, Kp. 158°/ ca. 0.05 Torr, Ausb. 67 % d.Th., Fe³⁺ : violett

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1352, 1528 (NO₂), 1725 (CO, Ester), 1740 (CO, Keton)

60-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 1.23 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 7.3), 2.24

(s, 3H, CH₃-CO), 3.26 (m, 2H, CH₂-Phenyl, AB-Teil eines ABX-Systems), 3.81 (m, ≈q, 1H, H-2, X-Teil eines ABX-Systems), 4.18 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 7.3), 7.29-7.63 (m, 2H, arom.), 8.02-8.19 (m, 2H, arom.)

C₁₃H₁₅NO₅ (265.3); Molmasse: 265 (ms); FM 4

9.3.4 Kupferchelate 4

KUPFERCHELAT von 2-(4-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (4a)

Aus **3a** nach AAV 3.

Olivgrüne Nadeln, Schmp. 200° (Zers), Ausb. 72 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1345, 1510 (NO₂), 1585 (C-O, C-C)

C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₁₀ Cu	(592.1)	Ber.	C 52.75	H 4.77	N 4.73
		Gef.	C 52.37	H 4.71	N 4.64

Molmasse: 591 (ms)

KUPFERCHELAT von 2-(3-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (4b)

Aus **3c** nach AAV 3.

Olivgrüne Nadeln, Schmp. 167° (Zers.), Ausb. 65 % d.Th.

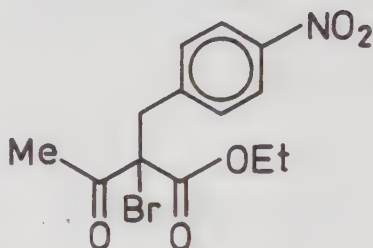
IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1345, 1522 (NO₂), 1590 (C-O, C-C)

C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₁₀ Cu	(592.1)	Ber.	C 52.75	H 4.77	N 4.73
		Gef.	C 52.26	H 4.70	N 4.68

Molmasse: 591 (ms)

9.3.5 2-BROM-2-(4-NITROBENZYL)-ACETESSIGSÄUREETHYLESTER (5)

Darstellung aus **3a** analog AAV 4. Nach dem Zutropfen der Bromlösung wird die gelbliche Lösung sofort mehrfach mit H₂O gewaschen, anschließend die CHCl₃-Phase über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisiert beim Anreiben mit EtOH.



Farblose Kristalle, Schmp. 53° (EtOH), Ausb. 94 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1342, 1512 (NO₂), 1712 (CO, Ester), 1755 (CO, Keton)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 268 (4.04)

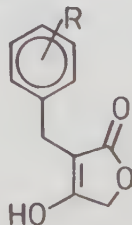
250 MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ / ppm = 1.27 (t, 3H, CH₃-Ester, X₃-Teil eines ABX₃-Systems, J = 7,1), 2.40 (s, 3H, CH₃-CO), 3.61 (d, 1H, CHH-Phenyl, J_{AB} = 14.4), 3.72 (d, 1H, CHH-Phenyl, J_{AB} = 14.4), 4.25 (m, 2H, CH₂-Ester, AB-Teil eines ABX₃-Systems), 7.42 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 8.16 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8.7); (s. Abb. 2)

C ₁₃ H ₁₄ BrNO ₅	(344.2)	Ber.	C 45.37	H 4.10	N 4.07
		Gef.	C 45.14	H 4.11	N 4.14

Molmasse: 343 (ms); FM 4

9.3.6 3-Nitrobenzyl-tetronsäuren 6

6	a	b	c
R	4-NO ₂	2-NO ₂	3-NO ₂



3-(4-NITROBENZYL)-TETRONSÄURE (6a)

Aus **3a** nach AAV 4.

Farblose, feine Kristalle, Schmp: 219° (EtOH), (Lit.^{23b}) 217.5-218°),

Ausb. 78 % d.Th., Fe³⁺ : rotbraun

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1352, 1512 (NO₂), 1595-1655 (C=C), 1720 (CO, Lacton),
2680 (breit, OH)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 220 (4.21), 273 (4.03); (s. Abb. 6)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ /ppm = 3.56 (s, 2H, CH₂-Phenyl), 4.67 (s, 2H, CH₂-O), 7.47 (m, $\approx$ d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 8.15 (m, $\approx$ d, 2H, H-3, H-5, J = 8.7), ca. 3,45 (breit, OH, Mischpeak mit H₂O, austauschbar mit D₂O)

C ₁₁ H ₉ NO ₅	(235.2)	Ber.	C 56.17	H 3.86	N 5.96
		Gef.	C 56.12	H 4.01	N 5.85

Molmasse: 235 (ms); FM 3

3-(2-NITROBENZYL)-TETRONSÄURE (6b)

Aus **3b** nach AAV 4.

Farbloses Kristallpulver, Schmp. 156-158.5° (Toluol), Ausb. 21 % d.Th.

Fe³⁺ : rotbraun

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1335, 1525 (NO₂), 1665 (breit, C=C), 1715 (CO, Lacton), 2795 (breit, OH)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 226 (4.19)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆] DMSO): δ /ppm = 3.71 (s, 2H, CH₂-Phenyl), 4.66 (s, 2H, CH₂-O), 7.33-8.04 (m, 4H, arom.), ca. 3.3 (breit, OH, Mischpeak mit H₂O, austauschbar mit D₂O)

$C_{11}H_9NO_5$	(235.2)	Ber.	C 56.17	H 3.86	N 5.96
		Gef.	C 55.97	H 3.59	N 5.81

Molmasse: 235 (ms); FM 3

3-(3-NITROBENZYL)-TETRONSÄURE (6c)

Aus **3c** nach AAV 4.

Farblose, feine Kristalle, Schmp. 158° (EtOH), Ausb. 64 % d.Th.

Fe^{3+} : rotbraun

IR (KBr): $\tilde{\nu} / cm^{-1}$ = 1350, 1525 (NO_2), 1610 (breit, C=C), 1710 (CO, Lacton), 2630 (breit, OH); (s. Abb. 4)

UV (MeOH): λ_{max} / nm (log ϵ) = 206 (4.31), 218 (4.26), 263 (s, 3.98)

^{60}MHZ - 1H -NMR ($[D_6]$ DMSO): δ / ppm = 3.59 (s, 2H, CH_2 -Phenyl), 4.69 (s, 2H, CH_2 -O), 7.42-7.78 (m, 2H, arom.), 7.91-8.18 (m, 2H, arom.), ca. 3.45 (breit, OH, Mischpeak mit H_2O , austauschbar mit D_2O); (s. Abb. 3)

$C_{11}H_9NO_5$	(235.2)	Ber.	C 56.17	H 3.86	N 5.96
		Gef.	C 56.23	H 3.53	N 5.84

Molmasse: 235 (ms); FM 3

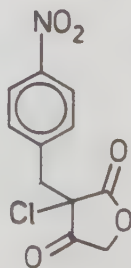
9.3.7 3-CHLOR-3-(4-NITROBENZYL)-2,4-(3H,5H)-FURANDION (7)

Bei der Synthese von **8a** aus **6a** nach AAV 5 konnte **7** in

geringer Menge aus der Mutterlauge isoliert werden.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 113.5-114° (Ether)

IR (KBr): $\tilde{\nu} / cm^{-1}$ = 1350, 1515 (NO_2), 1768 (CO, Keton),



1810 (CO, Lacton); (s. Abb. 8)

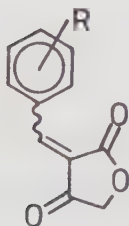
UV (MeOH): $\lambda_{\max}/\text{nm} (\log \epsilon) = 214 (3.94), 270 (4.10), 335 (\text{s}, 2.81);$
(s. Abb. 6)

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta/\text{ppm} = 3.60 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-Phenyl}), 4.93 (\text{d}, 1\text{H}, \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 16.7), 5.11 (\text{d}, 1\text{H}, \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 16.7), 7.56 (\text{d}, 2\text{H}, \text{H-2}, \text{H-6}, J = 8.7), 8.21 (\text{d}, 2\text{H}, \text{H-3}, \text{H-5}, J = 8.7)$

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_5$	(269.6)	Ber.	C 49.00	H 2.99	N 5.19
		Gef.	C 48.80	H 2.83	N 5.18

Molmasse: 269 (ms); FM 2

9.3.8 3-Nitrobenzyliden-furandione 8



8	a	b	c
R	4-NO ₂	2-NO ₂	3-NO ₂

(*E/Z*)-3-(4-NITROBENZYLIDEN)-2,4-(3,5-H)-FURANDION (8a)

a: Aus **6a** nach AAV 5; Reaktionszeit: 20 h

b: Aus **10** und p-Nitrobenzaldehyd nach AAV 6; Reaktionstemperatur: 106-110°

Gelbe Nadeln, Schmp. 212-214° (Zers.) (Toluol), Ausb. a: 30-37 %, b: 45 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 1348, 1520 (\text{NO}_2), 1712 (\text{CO, Keton}), 1770, 1782 (\text{CO, Lacton})$

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}/\text{nm} (\log \epsilon) = 208 (4.45), 330 (4.32);$ (s. Abb. 6)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]Aceton): δ /ppm = z-Isomer (ca. 64 %): 4.80 (s, 2H, CH₂-O), 8.04 (s, 1H, CH), 8.42 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8.9), 8.72 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8.9); E-Isomer (ca. 36 %): 4.91 (s, 2H, CH₂-O), 8.07 (s, 1H, CH), 8.41 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8.9), 8.72 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8.9)

C ₁₁ H ₇ NO ₅	(233.2)	Ber.	C 56.66	H 3.02	N 6.01
		Gef.	C 56.60	H 2.76	N 6.07

Molmasse: 233 (ms); FM 3

(E/z)-3-(2-NITROBENZYLIDEN)-2,4-(3H,5H)-FURANDION (8b)

Aus **10** und o-Nitrobenzaldehyd nach AAV 6; Reaktionstemperatur: 66-76°
Gelbe Kristallbüschel, Schmp. 155-155.5° (Zers.) (Toluol), (Lit.³⁵) 159-160°, Ausb. 37-41 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1335, 1522 (NO₂), 1720, 1730 (CO, Keton), 1768 (CO, Lacton)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ / nm (log ε) = 208 (4.21), 258 (4.27), 330 (s, 4.06)

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = z-Isomer (ca. 60 %): 4.67 (s, 2H, CH₂-O), 8.43 (s, 1H, CH); E-Isomer (ca. 40 %): 4.78 (s, 2H, CH₂-O), 8.50 (s, 1H, CH); 7.75-7.88 (m, 3H, arom.), 8.30 (m, ≈d, 1H, arom.)

C ₁₁ H ₇ NO ₅	(233.2)	Ber.	C 56.66	H 3.02	N 6.01
		Gef.	C 56.77	H 2.53	N 5.83

Molmasse: 233 (ms); FM 3

(E/z)-3-(3-NITROBENZYLIDEN)-2,4-(3H,5H)-FURANDION (8c)

a: Aus **6c** nach AAV 5; Reaktionszeit: 4 h

b: Aus **10** und m-Nitrobenzaldehyd nach AAV 6; Reaktionstemperatur: 72-82°

Gelbe Nadeln, Schmp. 152-153° (Zers.) (Toluol), Ausb. a: 45 %, b: 42-51 % d.Th.

IR (KBr): $\nu / \text{cm}^{-1} = 1350, 1522 (\text{NO}_2), 1710, 1725 (\text{CO, Keton}), 1765$
(CO, Lacton); (s. Abb. 5)

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 210 (3.99), 273 (4.20), 320 (4.38)$

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): $\delta / \text{ppm} = \underline{z\text{-Isomer}}$ (ca. 64 %): 4.72 (s, 2H, CH₂-O), 7.77 (t, 1H, H-5, J = 8.1), 8.06 (s, 1H, CH), 8.48 (dt, 1H, H-4, J = 8.1, J = 1.9), 8.70 (d, 1H, H-6, J = 8.1), 9.37 (t, 1H, H-2, J = 1.9);
E-Isomer (ca. 36 %): 4.83 (s, 2H, CH₂-O), 7.76 (t, 1H, H-5, J = 8.1), 8.05 (s, 1H, CH), 8.47 (dt, 1H, H-4, J = 8.1, J = 1.9), 8.85 (d, 1H, H-6, J = 8.1), 9.25 (t, 1H, H-2, J = 1.9); (s. Abb. 7)

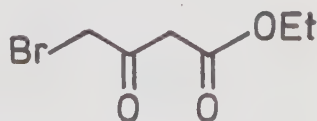
C ₁₁ H ₇ NO ₅	(233.2)	Ber.	C 56.66	H 3.02	N 6.01
		Gef.	C 56.43	H 2.70	N 6.00

Molmasse: 233 (ms); FM 3

9.3.9 4-BROMACETESSIGSÄUREETHYLESTER (9)

Darstellung nach Lit.²⁵⁾

Zu einer Lösung von 0.5 mol Acetessigsäure-ethylester in 200 ml CHCl₃ wird bei -5° eine Lösung von 0.5 mol Br₂ in 30 ml CHCl₃ zuge-



tropft. Anschließend wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann 1 h ungetrocknete Luft durch den Ansatz gesaugt. Nach dem Waschen der org. Phase mit H₂O und dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im Vakuum destilliert. Die zwischen 59-65°/ca. 0.01 Torr übergehenden Anteile werden verwendet.

Farbloses Öl, Kp. 65°/ca. 0.01 Torr, (Lit.²⁵⁾ Kp.₁₂ 110-120°), Ausb. 79 % d.Th.

IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = Enolform : 1630 (C=C), 1655 (CO, Ester);

Ketoform : 1720-1740 (CO, Ester, Keton)

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ / ppm = Ketoform (ca. 80 %): 1.30 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 7.1), 3.71 (s, 2H, CH₂-2), 4.07 (s, 2H, CH₂-4), 4.23 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 7.1); Enolform (ca. 20 %): 1.30 (t, 3H, CH₃-Ester, J = 7.1), 3.87 (s, 2H, CH₂-4), 4.23 (q, 2H, CH₂-Ester, J = 7.1), 5.29 (s, 1H, CH-2), 12.01 (s, 1H, OH)

C₆H₉BrO₃ (209.0);

Molmasse: 208 (ms); FM 4

9.3.10 TETRONSÄURE (10)

Darstellung nach Lit.²⁵⁾

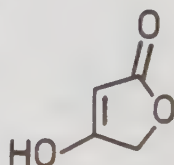
150 mmol **9** werden bei 0° in 150 ml 2.5 N KOH eingetragen und 4 h bei dieser Temperatur stark gerührt. Die braune, stark schäumende Lösung wird 2x mit Ether ausgeschüttelt (verwerfen) und dann mit 25 proz. H₂SO₄ angesäuert (pH ≤ 1). Anschließend wird die gelbe, wässrige Phase intensiv mit Ether extrahiert (16 h mit Perforator). Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Ethers verbleibt ein gelbliches Öl, das im Kühlschrank teilweise kristallisiert. Es wird abgesaugt und mit wenig CHCl₃ gewaschen.

Farblose Kristalle, Schmp. 139-140.5° (EtOAc), (Lit.²⁵⁾ 140-141°),

Ausb. 32-35 % d. Th., Fe³⁺ : rot

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1630 (C=C), 1683 (CO, Lacton), 2530, 2620, 2680, 2920, 3110 (OH)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 4.65 (d, 2H, CH₂-O, J ≈ 0.5), 4.95 (s, 1H, CH), 12.58 (s, breit, 1H, OH)



$C_4H_4O_3$	(100.1)	Ber.	C 48.01	H 4.03
		Gef.	C 47.96	H 3.96

Molmasse: 100 (ms); FM 3

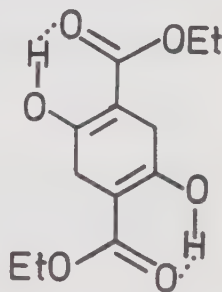
9.3.11 2,5-DIOXO-1,4-CYCLOHEXANDICARBONSÄUREDIETHYLESTER (11)

Als Nebenprodukt bei der Synthese von **10** aus **9**
in Anlehnung an Lit.²⁵⁾

350 mmol **9** (Rohprodukt) werden bei 0° in 200 ml
2.5 N KOH eingetragen und 4 h bei dieser Tem-
peratur gerührt. Der voluminöse Niederschlag
wird abgesaugt, mit H_2O , wenig EtOH und mit
Ether gewaschen und umkristallisiert.

Gelbgrüne, derbe Nadeln, Schmp. 126.5-128°
(EtOH), (Lit.⁴³⁾ 126-127°), Ausb. 15 % d.Th.

Fe^{3+} : violett



IR (KBr): $\tilde{\nu} / cm^{-1}$ = 1635 (C=C), 1665 (CO, Ester)

UV (MeOH): λ_{max} / nm (log ϵ) = 242 (4.31), 345 (2.68)

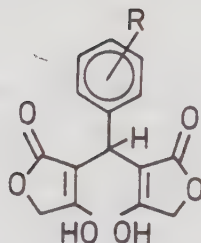
60-MHz- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ / ppm = 1.31 (t, 6H, 2x CH_3 -Ester, J = 7.3),
3.17 (s, 4H, 2x CH_2), 4.25 (q, 4H, 2x CH_2 -Ester, J = 7.3), 12.16 (s, 2H,
2x OH)

$C_{12}H_{16}O_6$	(256.3)	Ber.	C 56.25	H 6.29
		Gef.	C 55.93	H 6.36

Molmasse: 256 (ms); FM 1

9.3.12 Bistetronsäuren 12

12	a	b
R	2-NO ₂	3-NO ₂



3,3'-(2-NITROBENZYLIDEN)-BISTETRONSÄURE (12a)

a: Als Nebenprodukt bei der Darstellung von **8b** nach AAV 6.

b: Aus **10** und o-Nitrobenzaldehyd nach AAV 25.

Farblose Kristalle, Schmp. Zers ab 236° (EtOH), Ausb. a: 18 %, b: 87 % d.Th.

Fe³⁺ : rotbraun

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$ = 1353, 1520 (NO₂), 1645-1670 (C=C), 1708 (CO, Lacton), 2660, 3040 (breit, OH)

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon)$ = 228 (4.40)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 4.58 (t, 4H, 2x CH₂-O, entartetes AB-System, J_{AB} = 16.7), 5.15 (s, 1H, CH), 7.45 (dt, 1H, H-4, J = 7.9, J = 7.4, J = 1.5), 7.52 (dd, 1H, H-6, J = 7.4, J = 1.5), 7.60 (dt, 1H, H-5, J = 7.4, J = 1.1), 7.82 (dd, 1H, H-3, J = 7.9, J = 1.1), ca. 4.5 (breit, OH, Mischpeak mit H₂O, austauschbar mit D₂O)

C ₁₅ H ₁₁ NO ₈	(333.3)	Ber.	C 54.06	H 3.33	N 4.20
		Gef.	C 54.01	H 3.11	N 4.21

Molmasse: 333 (ms); FM 3

3,3'-(3-NITROBENZYLIDEN)-BISTETRONSÄURE (12b)

a: Als Nebenprodukt bei der Darstellung von **8c** nach AAV 6.

b: Aus **10** und m-Nitrobenzaldehyd nach AAV 25.

Farblose Kristalle, Schmp. 242-243.5° (Zers.) (EtOH), Ausb. a: 10 %, b:
84 % d.Th., Fe^{3+} : rotbraun

IR (KBr): $\bar{\nu}$ / cm^{-1} = 1348, 1535 (NO_2), 1625-1643 ($\text{C}=\text{C}$), 1705 (CO ,
Lacton), 2900-3080 (OH)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 202 (4.02), 228 (4.10)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ /ppm = 4.59 (d, 2H, 2x $\text{CHH}-\text{O}$, $J_{\text{AB}} = 16.0$),
4.62 (d, 2H, 2x $\text{CHH}-\text{O}$, $J_{\text{AB}} = 16.0$), 4.76 (s, 1H, CH), 7.56 (t, 1H, H-5,
 $J = 7.8$), 7.70 (d, 1H, H-6, $J = 7.8$), 8.06 (m, 2H, H-2, H-4), ca. 5.37
(breit, OH, Mischpeak mit H_2O , austauschbar mit D_2O)

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_8$	(333.3)	Ber.	C 54.06	H 3.33	N 4.20
		Gef.	C 54.18	H 3.21	N 4.55

Molmasse: 333 (ms); FM 3

9.3.13 2-AMINO-2-PENTEN-4-ON (**13c**)

Darstellung nach Lit.^{16b)}

1 mol Acetylaceton und 0.2 g p-Toluolsulfonsäure werden in 200 ml Toluol
am Wasserabscheider gekocht. Über einen Fritteneinsatz wird NH_3 -Gas in die
siedende Lösung eingeleitet, bis die Wasserabscheidung beendet ist. Die
Lösung wird mit H_2O gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.
Das zurückbleibende gelbliche Öl wird im Vakuum fraktioniert. Die zwischen
110-114°/15 Torr übergelenden Anteile werden verwendet.

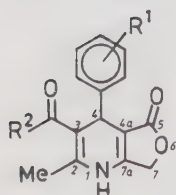
Fast farbloses Öl, erstarrt im Kühlschrank zu farblosen Kristallen,
(Lit.^{16b)} : Kp_{15} 114°, Schmp. 39°), Ausb. 72 % d.Th.

IR (CHCl₃): ν / cm⁻¹ = 1595 (C=C), 1620 (CO), 2995 (CH), 3240, 3360, 3490 (NH₂)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 1.82 (s, 3H, CH₃-C-N), 1.85 (s, 3H, CH₃-CO), 4.88 (s, 1H, CH), ca. 7.4 (breit, 1H, NHH), ca. 9.5 (breit, 1H, NHH)

C₅H₉NO (99.1); Molmasse: 99 (ms)

9.3.14 1,4,5,7-Tetrahydrofuro[3,4-b]pyridine 14



14	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂
R ²	O-Me	O-Me	O-Me	O-Et	O-Et	O-Et	Me	Me	Me

2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREMETHYLESTER (14a)

Aus **8a** und **13a** nach AAV 8.

Gelbliche Nadeln, Schmp. 227-228° (EtOH), Ausb. 71 % d.Th.

IR (KBr): ν / cm⁻¹ = 1348, 1518 (NO₂), 1670, 1695 (CO, Ester), 1725 (CO, Lacton), 3240 (NH)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 222 (4.32), 276 (4.10), 340 (3.71)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.35 (s, 3H, CH₃-C), 3.47 (s, 3H, CH₃-O), 4.84 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 16.4), 4.87 (s, 1H, CH), 4.89 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 16.4), 7.49 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 8.16 (d, 2H, H-3, H-5,

$J = 8.7$), 9.99 (s, 1H, NH)

$C_{16}H_{14}N_2O_6$	(330.3)	Ber.	C 58.18	H 4.24	N 8.48
		Gef.	C 57.97	H 4.13	N 8.61

Molmasse: 330 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREMETHYLESTER (14b)

Aus **8c** und **13a** nach AAV 8.

Gelbliche Kristallplättchen, Schmp. 229.5-230.5° (EtOH), Ausb. 75 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1348, 1525 (\text{NO}_2), 1665, 1693 (\text{CO, Ester}), 1720 (\text{CO, Lacton}), 3240 (\text{NH})$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 204 (4.30), 228 (4.37), 266 (3.86), 340 (3.77); (s. \text{Abb. } 19)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta / \text{ppm} = 2.36 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-C}), 3.48 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-O}), 4.84 (\text{d}, 1\text{H}, \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 16.2), 4.90 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH}), 4.91 (\text{d}, 1\text{H}, \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 16.2), 7.60 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.8), 7.69 (\text{dt}, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 7.8, J = 1.6), 7.99 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-2}, J = 2, J = 1.6), 8.06 (\text{m}, \approx \text{dq}, 1\text{H}, \text{H-4}), 9.99 (\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$

62.89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta / \text{ppm} = 18.96 (\text{CH}_3\text{-C}), 37.40 (\text{C-4}), 50.85 (\text{CH}_3\text{-O}), 65.39 (\text{C-7}), 100.40 (\text{C-3}), 102.15 (\text{C-4a}), 121.65 (\text{C-4}'), 121.94 (\text{C-2}'), 129.90 (\text{C-5}'), 134.41 (\text{C-6}'), 146.95 (\text{C-1}'), 148.16 (\text{C-3}'), 148.30 (\text{C-2}), 156.99 (\text{C-7a}), 167.21 (\text{CO-Ester}), 171.58 (\text{C-5}); (s. \text{Abb. } 11)$

$C_{16}H_{14}N_2O_6$	(330.3)	Ber.	C 58.18	H 4.24	N 8.48
		Gef.	C 58.02	H 4.11	N 8.53

Molmasse: 330 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREMETHYLESTER (14c)

a: Aus **8b** und **13a** nach AAV 9.

b: 1 mmol **16c** wird in 15 ml AcOH gelöst und 30 min bei 90° gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand mit wenig MeOH gewaschen.

Gelbliche Kristallplättchen, Schmp. 259-260° (EtOH), Ausb. a: 66 %,

b: 87 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1355, 1525 (NO_2), 1670, 1698 (C=O, Ester), 1730 (C=O, Lacton), 3220 (NH); (s. Abb. 10)

UV (MeOH): λ_{max} / nm (log ϵ) = 208 (4.16), 228 (4.17), 315 (3.48), 340 (3.51)

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 2.30 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 3.37 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.86 (d, 1H, CHH-O , $J_{\text{AB}} = 16.5$), 4.90 (d, 1H, CHH-O , $J_{\text{AB}} = 16.5$), 5.51 (s, 1H, CH), 7.40 (t, 1H, H-4, $J = 8.0$, $J = 7.5$), 7.46 (d, 1H, H-6, $J = 7.5$), 7.65 (t, 1H, H-5, $J = 7.5$), 7.81 (d, 1H, H-3, $J = 8.0$), 9.96 (s, 1H, NH)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$	(330.3)	Ber.	C 58.18	H 4.24	N 8.48
		Gef.	C 57.89	H 4.01	N 8.48

Molmasse: 330 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREETHYLESTER (14d)

a: Aus **8a** nach AAV 7.

b: Aus **8a** und **13b** nach AAV 8.

Gelbliche Nadeln, Schmp. 192-193.5° (EtOH), Ausb. a: 41 %, b: 54 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$ = 1343, 1515 (NO_2), 1670, 1690 (CO, Ester), 1723 (CO, Lacton), 3240 (NH)

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$ (log ϵ) = 224 (4.32), 276 (4.10), 345 (3.74)

250 MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ / ppm = 1.01 (t, 3H, CH_3 -Ester, $J = 7.1$), 2.35 (s, 3H, CH_3 -C), 3.92 (q, 2H, CH_2 -Ester, $J = 7.1$), 4.84 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.2$), 4.87 (s, 1H, CH), 4.90 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.2$), 7.48 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 8.7$), 8.16 (d, 2H, H-3, H-5, $J = 8.7$), 9.96 (s, 1H, NH)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$	(344.3)	Ber.	C	59.30	H	4.68	N	8.14
		Gef.	C	59.08	H	4.54	N	7.99

Molmasse: 344 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREETHYLESTER (14e)

a: Aus **8c** nach AAV 7.

b: Aus **8c** und **13b** nach AAV 8.

c: Aus **16e** nach AAV 10.

Gelbliche Kristallplättchen, Schmp. 185-185.5° (MeOH), Ausb. a: 50 %,

b: 51 %, c: 57 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$ = 1345, 1530 (NO_2), 1665, 1690, 1700 (CO, Ester), 1723 (CO, Lacton), 3270 (NH)

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$ (log ϵ) = 204 (4.32), 228 (4.38), 266 (3.90), 340 (3.82)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ / ppm = 1.00 (t, 3H, CH_3 -Ester, X_3 -Teil eines ABX_3 -Systems, $J = 7.1$), 2.34 (s, 3H, CH_3 -C), 3.91 (m, 2H, CH_2 -Ester, AB-Teil eines ABX_3 -Systems), 4.84 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.5$), 4.89 (s, 1H,

CH), 4.91 (d, 1H, CHH-O, $J_{AB} = 16.5$), 7.60 (t, 1H, H-5, $J = 7.8$), 7.68 (d, 1H, H-6, $J = 7.8$), 7.99 (t, 1H, H-2, $J = 1.6$), 8.06 (m, $\approx$ d, 1H, H-4), 9.96 (s, 1H, NH)

$C_{17}H_{16}N_2O_6$	(344.3)	Ber.	C 59.30	H 4.68	N 8.14
		Gef.	C 59.29	H 4.57	N 8.11

Molmasse: 344 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREETHYLESTER (14f)

a: Aus **8b** nach AAV 7.

b: Aus **8b** und **13b** nach AAV 9.

Gelbe Kristallplättchen, Schmp. 220,5-221° (EtOH), (Lit.⁵⁴⁾ 221-223°),

Ausb. a: 50 %, b: 63 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1345, 1525 (\text{NO}_2), 1670, 1690 (\text{CO, Ester}), 1728 (\text{CO, Lacton}), 3240 (\text{NH})$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 208 (4.26), 228 (4.28), 290 (3.66), 340 (3.67)$

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta / \text{ppm} = 0.90$ (t, 3H, CH₃-Ester, χ_3 -Teil eines ABX₃-Systems, $J = 7.1$), 2.31 (s, 3H, CH₃-C), 3.85 (m, 2H, CH₂-Ester, AB-Teil eines ABX₃-Systems), 4.85 (s, 2H, CH₂-O, entartetes AB-System), 5.63 (s, 1H, CH), 7.41 (dt, 1H, H-4, $J = 8.1, J = 7.5, J = 1.4$), 7.48 (dd, 1H, H-6, $J = 7.9, J = 1.4$), 7.67 (dt, 1H, H-5, $J = 7.9, J = 7.5, J = 1.2$), 7.85 (dd, 1H, H-3, $J = 8.1, J = 1.2$), 9.92 (s, 1H, NH)

$C_{17}H_{16}N_2O_6$	(344.3)	Ber.	C 59.30	H 4.68	N 8.14
		Gef.	C 59.34	H 4.61	N 7.97

Molmasse: 344 (ms); FM 2

3-ACETYL-2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]-
PYRIDIN (14g)

Aus **16g** nach AAV 8.

Gelbe Kristallplättchen, Schmp. 222.5-223.5° (EtOH), Ausb. 67 % d.Th.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ / cm^{-1} = 1345, 1520 (NO_2), 1675 (CO, Ac), 1725 (CO, Lacton),
3270 (NH)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 236 (4.11), 276 (4.04), 360 (3.71)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ /ppm = 2.08 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 4.82 (d, 1H, CHH-O , $J_{\text{AB}} = 16.5$), 4.86 (d, 1H, CHH-O , $J_{\text{AB}} = 16.5$), 5.03 (s, 1H, CH), 7.51 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 8.7$), 8.17 (d, 2H, H-3, H-5, $J = 8.7$), 9.92 (s, 1H, NH)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	(314.3)	Ber.	C 61.15	H 4.46	N 8.92
		Gef.	C 60.92	H 4.30	N 8.81

Molmasse: 314 (ms); FM 2

3-ACETYL-2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]-
PYRIDIN (14h)

Aus **8c** und **13c** nach AAV 8.

Gelbe Kristallplättchen, Schmp. 252° (MeOH), Ausb. 25 % d.Th.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ / cm^{-1} = 1343, 1523 (NO_2), 1668 (CO, Ac), 1725 (CO, Lacton),
3220 (NH)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 202 (4.35), 221 (4.24), 236 (4.30),
350 (3.83)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.09 (s, 3H, CH₃-CO), 2.35 (s, 3H, CH₃-C), 4.83 (d, 1H, CHH-O, J_{AB}=16.2), 4.88 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 16.2), 5.06 (s, 1H, CH), 7.61 (t, 1H, H-5, J = 7.7), 7.71 (d, 1H, H-6, J = 7.7), 8.06 (m, 2H, H-2, H-4), 9.93 (s, 1H, NH); (s. Abb. 9)

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅	(314.3)	Ber.	C 61.15	H 4.46	N 8.92
		Gef.	C 60.73	H 4.35	N 8.92

Molmasse: 314 (ms); FM 2

3-ACETYL-2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,5,7-TETRAHYDROFURO[3,4-b]-PYRIDIN (141)

Aus **161** nach AAV 8.

Gelbe Nadeln, Schmp. 224-225° (MeOH), Ausb. 81 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1353, 1528 (NO₂), 1680 (CO, Ac), 1750 (CO, Lacton), 3260 (NH)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 234 (4.07), 315 (3.57), 360 (3.55)

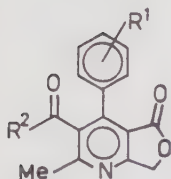
250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.09 (s, 3H, CH₃-CO), 2.31 (s, 3H, CH₃-C), 4.82 (s, 2H, CH₂-O, entartetes AB-System), 5.77 (s, 1H, CH), 7.41 (dd, 1H, H-6, J = 7.8, J = 1.4), 7.42 (dt, 1H, H-4, J = 7.9, J = 1.4), 7.67 (dt, H-5, J = 7.9, J = 7.8, J = 1.3), 7.85 (dd, 1H, H-3, J = 7.9, J = 1.3), 9.89 (s, 1H, NH)

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₅	(314.3)	Ber.	C 61.15	H 4.46	N 8.92
		Gef.	C 60.86	H 4.34	N 8.82

Molmasse: 314 (ms); FM 2

9.3.15

5,7-Dihydrofuro[3,4-b]pyridine **15**



15	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂
R ²	O-Me	O-Me	O-Me	O-Et	O-Et	O-Et	Me	Me	Me

2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREMETHYLESTER (**15a**)

a: Aus **14a** nach AAV 11.

b: Aus **16a** nach AAV 12.

Gelbliche Nadeln, Schmp. 215-215.5° (EtOH), Ausb. a: 95 %, b: 88 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1350, 1515 (NO₂), 1720 (CO, Ester), 1770 (CO, Lacton)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 276 (4.01)

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.68 (s, 3H, CH₃-C), 3.61 (s, 3H, CH₃-O), 5.42 (s, 2H, CH₂-O), 7.64 (m, $\approx$ d, 2H, H-2, H-6, J = 8.9), 8.34 (m, $\approx$ d, 2H, H-3, H-5, J = 8.9)

C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₆	(328.3)	Ber.	C 58.54	H 3.69	N 8.53
		Gef.	C 58.39	H 3.36	N 8.39

Molmasse: 328 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREMETHYLESTER (**15b**)

Aus **14b** nach AAV 11.

Farblose Kristalle, Schmp. 205-206.5° (EtOH), (Lit.⁶²⁾ 200-202°),

Ausb. 97 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1355, 1530 (NO_2), 1730 (CO, Ester), 1765 (CO, Lacton)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 290 (3.28)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 2.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 3.62 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 5.44 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.83 (m, 2H, H-5, H-6), 8.29 (m, $\approx$ s, 1H, H-2), 8.38 (dt, 1H, H-4, J = 6.8, J = 2.6, J = 2.2)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 23.24 ($\text{CH}_3\text{-C}$), 52.70 ($\text{CH}_3\text{-O}$), 69.47 (C-7), 114.41 (C-4), 123.52 (C-2'), 124.09 (C-4'), 128.95 (C-4a), 129.76 (C-5'), 133.69 (C-3), 135.12 (C-6'), 144.35 (C-1'), 147.34 (C-3'), 161.77 (C-2), 166.86 (CO-Ester), 167.29 (C-5), 167.95 (C-7a)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$	(328.3)	Ber.	C 58.54	H 3.69	N 8.53
		Gef.	C 58.46	H 3.42	N 8.61

Molmasse: 328 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREMETHYLESTER (15c)

Aus **14c** nach AAV 11.

Gelbliche Kristallplättchen, Schmp. 176-177° (EtOH), (Lit.¹¹⁾ 173-174°),
Ausb. 94 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1345, 1525 (NO_2), 1728 (CO, Ester), 1760 (CO, Lacton)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 204 (4.25), 273 (3.61)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 2.72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 3.51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 5.44 (d, 1H, CHH-O , J_{AB} = 16.5), 5.58 (d, 1H, CHH-O , J_{AB} = 16.5), 7.40 (dd, 1H, H-6, J = 7.5, J = 1.5), 7.81 (dt, 1H, H-4, J = 8.0, J = 7.5,

J = 1.5), 7.90 (dt, 1H, H-5, J = 7.5, J = 1.3), 8.34 (dd, 1H, H-3, J = 8.0, J = 1.3)

$C_{16}H_{12}N_2O_6$	(328.3)	Ber.	C	58.54	H	3.69	N	8.53
		Gef.	C	58.29	H	3.45	N	8.60

Molmasse: 328 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREETHYLESTER (15d)

Aus **14d** nach AAV 11.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 171.5-172° (MeOH), Ausb. 81 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1}$ = 1348, 1518 (NO_2), 1728 (CO, Ester), 1765, 1775 (CO, Lacton)

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$ (log ϵ) = 276 (3.61)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 0.93 (t, 3H, CH_3 -Ester, J = 7.1), 2.69 (s, 3H, CH_3 -C), 4.08 (q, 2H, CH_2 -Ester, J = 7.1), 5.44 (s, 2H, CH_2 -O), 7.66 (m, $\approx$ d, 2H, H-2, H-6, J = 8.9), 8.36 (m, $\approx$ d, 2H, H-3, H-5, J = 8.9)

$C_{17}H_{14}N_2O_6$	(342.3)	Ber.	C	59.65	H	4.12	N	8.81
		Gef.	C	59.61	H	3.92	N	8.14

Molmasse: 342 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREETHYLESTER (15e)

Aus **14e** nach AAV 11.

Farblose Nadeln, Schmp. 134.5-136° (MeOH), Ausb. 59 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1355, 1530 (NO_2), 1728 (CO, Ester), 1768 (CO, Lacton)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 258 (s, 3.77)~

250 MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 0.93 (t, 3H, CH_3 -Ester, $J = 7.1$),
2.69 (s, 3H, CH_3 -C), 4.10 (q, 2H, CH_2 -Ester, $J = 7.1$), 5.44 (s, 2H, CH_2 -O),
7.83 (m, 2H, H-5, H-6), 8.28 (m, $\approx$ s, 1H, H-2), 8.39 (m, $\approx$ d, 1H, H-4)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$	(342.3)	Ber.	C 59.65	H 4.12	N 8.18
		Gef.	C 59.41	H 3.97	N 8.07

Molmasse: 342 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREETHYLESTER (15f)

Aus **14f** nach AAV 11.

Farblose Nadeln, Schmp. 157-157.5° (MeOH), Ausb. 79 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1348, 1530 (NO_2), 1728 (CO, Ester), 1765 (CO, Lacton)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 205 (4.43), 273 (3.79)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 0.81 (t, 3H, CH_3 -Ester, $J = 7.1$),
2.73 (s, 3H, CH_3 -C), 3.99 (q, 2H, CH_2 -Ester, $J = 7.1$), 5.44 (d, 1H, CHH -O,
 $J_{\text{AB}} = 16.5$), 5.57 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.5$), 7.41 (dd, 1H, H-6, $J = 7.5$,
 $J = 1.7$), 7.81 (dt, 1H, H-4, $J = 8.0$, $J = 7.5$, $J = 1.7$), 7.90 (dt, 1H, H-5,
 $J = 7.5$, $J = 1.4$), 8.35 (dd, 1H, H-3, $J = 8.0$, $J = 1.4$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$	(342.3)	Ber.	C 59.65	H 4.12	N 8.18
		Gef.	C 59.64	H 3.92	N 8.17

Molmasse: 343 (ms); FM 2

3-ACETYL-2METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN (15g)

Aus **14g** nach AAV 11.

Gelbliche, feine Nadeln, Schmp. 214-215° (EtOH), Ausb. 58 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1350, 1520, (\text{NO}_2), 1700 (\text{CO}, \text{Ac}), 1775 (\text{CO}, \text{Lacton})$

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 209 (4.35), 278 (4.11)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 2.13 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-CO}), 2.62 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-C}), 5.44 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 7.66 (\text{m}, \approx \text{d}, 2\text{H}, \text{H-2}, \text{H-6}, J = 8.9), 8.35 (\text{m}, \approx \text{d}, 2\text{H}, \text{H-3}, \text{H-5}, J = 8.9)$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	(312.3)	Ber.	C 61.54	H 3.87	N 8.97
		Gef.	C 61.09	H 3.53	N 8.99

Molmasse: 312 (ms); FM 2

3-ACETYL-2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN (15h)

Aus **14h** nach AAV 12.

Farblose Nadeln, Schmp. 194°(MeOH), Ausb. 69 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1350, 1528 (\text{NO}_2), 1695 (\text{CO}, \text{Ac}), 1762 (\text{CO}, \text{Lacton})$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 220 (4.38), 260 (\text{s}, 4.09)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 2.09 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-CO}), 2.62 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-C}), 5.43 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 7.81 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H-5}, \text{H-6}), 8.28 (\text{m}, \approx \text{s}, 1\text{H}, \text{H-2}), 8.38 (\text{m}, 1\text{H}, \text{H-4})$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	(312.3)	Ber.	C 61.54	H 3.87	N 8.97
		Gef.	C 61.25	H 3.56	N 9.21

Molmasse: 312 (ms); FM 2

3-ACETYL-2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN (15i)

Aus **14i** nach AAV 11.

Fast farblose Nadeln, Schmp. 170.5-172.5° (EtOH), Ausb. 70 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1348, 1528 (NO_2), 1700 (CO, Ac), 1770 (CO, Lacton)

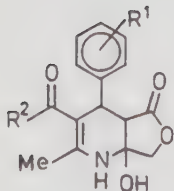
UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 207 (4.28), 275 (3.61)

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ /ppm = 2.17 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 5.41 (d, 1H, CHH-O , $J_{\text{AB}} = 16.4$), 5.54 (d, 1H, CHH-O , $J_{\text{AB}} = 16.4$), 7.37 (dd, 1H, H-6, $J = 7.5$, $J = 1.5$), 7.82 (dt, 1H, H-4, $J = 7.9$, $J = 7.5$), 7.89 (dt, 1H, H-5, $J = 7.5$, $J = 1.3$), 8.33 (dd, 1H, H-3, $J = 7.9$, $J = 1.3$); (s. Abb. 12)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	(312.3)	Ber.	C 61.54	H 3.87	N 8.97
		Gef.	C 61.33	H 3.55	N 8.74

Molmasse: 266 ($\text{M}^+ - 46$), (ms); FM 2

9.3.16 1,4,4a,5,7,7a-Hexahydrofuro[3,4-b]pyridine (16)



16	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ¹	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂	4-NO ₂	3-NO ₂	2-NO ₂
R ²	O-Me	O-Me	O-Me	O-Et	O-Et	O-Et	Me	Me	Me

(4_R, 4a_S, 7a_S und 4_S, 4a_R, 7a_R) 7a-HYDROXY-2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,4a,5,7,7a-HEXAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREMETHYLESTER (16a)

Aus **8a** und **13a** nach AAV 13B; Reaktionszeit: 20 h

Farblose Nadeln, Schmp. 155-156° (MeOH), Ausb. 76 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1350, 1515 (NO₂), 1655 (CO, Ester), 1775 (CO, Lacton), 3290, 3370 (OH, NH)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 266 (4.02)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.33 (s, 3H, CH₃-C), 3.27 (s, 1H, CH-4a), 3.37 (s, 3H, CH₃-O), 4.04 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.17 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.38 (s, 1H, CH-4), 6.11 (s, 1H, OH), 7.52 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 7.59 (s, 1H, NH), 8.12 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8.7); (s. Abb. 14)

C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₇	(348.3)	Ber.	C 55.17	H 4.63	N 8.04
		Gef.	C 54.99	H 4.58	N 8.10

Molmasse: 330 (M⁺ - 18), (ms); FM 2

(4_R, 4a_S, 7a_S und 4_S, 4a_R, 7a_R) 7a-HYDROXY-2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,4a,5,7,7a-HEXAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREMETHYLESTER (16b)

Aus **8c** und **13a** nach AAV 13C; Reaktionszeit: 3 h

Farblose Kristalle, Schmp. 147-149° (MeOH), Ausb. 42 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1345, 1530 (NO₂), 1670 (CO, Ester), 1765 (CO, Lacton), 3345, 3400 (OH, NH)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 266 (4.24); (s. Abb. 19)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.34 (s, 3H, CH₃-C), 3.32 (s, 1H, CH-4a), 3.38 (s, 3H, CH₃-O), 4.04 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.17 (d, 1H,

CHH-0, $J_{AB} = 8.5$), 4.40 (s, 1H, CH-4), 6.13 (s, 1H, OH), 7.56 (t, 1H, H-5, $J = 7.8$), 7.61 (s, 1H, NH), 7.75 (d, 1H, H-6, $J = 7.8$), 8.04 (d, 1H, H-4, $J = 7.8$), 8.07 (s, 1H, H-2)

$C_{16}H_{16}N_2O_7$	(348.3)	Ber.	C 55.17	H 4.63	N 8.04
		Gef.	C 55.38	H 4.54	N 7.95

Molmasse: 330 (M^+ -18), (ms); FM 2

(4_R, 4a_S, 7a_S und 4_S, 4a_R, 7a_R) 7a-HYDROXY-2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-
OXO-1,4,4a,5,7,7a-HEXAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREMETHYLESTER (**16c**)

a: Aus **8b** und **13a** nach AAV 13B; Reaktionszeit:14 h

b: Aus **8b** und **13a** nach AAV 14G; Reaktionszeit:1 h; Reaktionstemperatur: 90°

Gelbe Kristalle, Schmp. Zers. ab 163° (MeOH), Ausb. a: 67 %, b: 59 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1360, 1510 (\text{NO}_2), 1688 (\text{CO, Ester}), 1780 (\text{CO, Lacton}), 3410, 3555 (\text{NH, OH})$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 273 (4.13)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta / \text{ppm} = 2.31 (\text{s, 3H, CH}_3\text{-C}), 3.29 (\text{s, 4H, CH}_3\text{-O, CH-4a}), 4.08 (\text{d, 1H, CHH-0, } J_{AB} = 8.5), 4.18 (\text{d, 1H, CHH-0, } J_{AB} = 8.5), 4.56 (\text{s, 1H, CH-4}), 6.23 (\text{s, 1H, OH}), 7.41 (\text{m, 1H, H-4}), 7.55 (\text{m, 2H, H-5, H-6}), 7.65 (\text{s, 1H, NH}), 7.85 (\text{d, 1H, H-3, } J = 7.8)$

62.89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): $\delta / \text{ppm} = 20.24 (\text{CH}_3\text{-C}), 32.83 (\text{C-4}), 48.09 (\text{C-4a}), 50.07 (\text{CH}_3\text{-O}), 74.28 (\text{C-7}), 81.80 (\text{C-7a}), 91.98 (\text{C-3}), 123.51 (\text{C-3'}), 127.55 (\text{C-4'}), 131.50 (\text{C-6'}), 132.31 (\text{C-5'}), 137.97 (\text{C-1'}), 149.46 (\text{C-2'}), 153.82 (\text{C-2}), 167.09 (\text{CO-Ester}), 173.79 (\text{C-5})$

$C_{16}H_{16}N_2O_7$	(348.3)	Ber.	C 55.17	H 4.63	N 8.04
		Gef.	C 55.03	H 4.58	N 7.91

Molmasse: 348 (ms); FM 2

(4R, 4aS, 7aS und 4S, 4aR, 7aR) 7a-HYDROXY-2-METHYL-4-(4-NITROPHENYL)-5-OXO-1,4,4a,5,7,7a-HEXAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREETHYLESTER (16d)

a: Aus **8a** und **13b** nach AAV 13A; Reaktionszeit: 4 h

b: Aus **8a** und **13b** nach AAV 14G; Reaktionszeit: 20 min; Reaktionstemp.: 85°
Farblose Nadeln, Schmp. 146-147.5° (MeOH/H₂O), Ausb. a: 58 %, b: 69 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1350, 1520 (NO₂), 1655 (CO, Ester), 1770 (CO, Lacton), 3340, 3370 (NH, OH)

UV (MeOH): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 273 (4.44)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 0.91 (t, 3H, CH₃-Ester, X₃-Teil eines ABX₃-Systems, J = 7.1), 2.33 (s, 3H, CH₃-C), 3.25 (s, 1H, CH-4a), 3.83 (m, 2H, CH₂-Ester, AB-Teil eines ABX₃-Systems), 4.04 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.17 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.37 (s, 1H, CH-4), 6.14 (s, 1H, OH), 7.52 (d, 2H, H-2, H-6, J = 8.7), 7.56 (s, 1H, NH), 8.13 (d, 2H, H-3, H-5, J = 8.7)

62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 14.05 (CH₃-Ester), 20.23 (CH₃-C), 37.11 (C-4), 49.32 (C-4a), 58.14 (CH₂-Ester), 74.22 (C-7), 81.56 (C-7a), 91.21 (C-3), 122.84 (C-3', C-5'), 129.18 (C-2', C-6'), 145.91 (C-4'), 152.53 (C-1'), 152.90 (C-2), 166.64 (CO-Ester), 173.94 (C-5)

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₇	(362.3)	Ber.	C 56.35	H 5.01	N 7.73
		Gef.	C 56.10	H 4.87	N 7.56

Molmasse: 362 (ms); FM 2

(4*R*, 4*aS*, 7*aS* und 4*S*, 4*aR*, 7*aR*) 7*a*-HYDROXY-2-METHYL-4-(3-NITROPHENYL)-5-OXO-
1,4,4*a*,5,7,7*a*-HEXAHYDROFURO[3,4-*b*]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREETHYLESTER (**16e**)

Aus **8c** und **13b** nach AAV 13A; Reaktionszeit: 4 h

Farblose, feine Nadeln, Schmp. 146.5-147° (Zers.) (MeOH), Ausb. 55 % d.Th.

IR (KBr): ν / cm^{-1} = 1350, 1530 (NO₂), 1660 (CO, Ester), 1765 (CO, Lacton), 3320, 3380 (NH, OH)

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm}$ (log ϵ) = 203 (4.28), 273 (4.44)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 0.91 (t, 3H, CH₃-Ester, X₃-Teil eines ABX₃-Systems, J = 7.1), 2.33 (s, 3H, CH₃-C), 3.29 (s, 1H, CH-4*a*), 3.84 (m, 2H, CH₂-Ester, AB-Teil eines ABX₃-Systems), 4.04 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.17 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.38 (s, 1H, CH-4), 6.19 (s, 1H, OH), 7.56 (t, 1H, H-5, J = 7.8), 7.57 (s, 1H, NH), 7.75 (d, 1H, H-6, J = 7.8), 8.04 (m, $\approx$ d, 1H, J = 7.8), 8.08 (t, 1H, H-2, J = 1.9)

62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 14.07 (CH₃-Ester), 20.28 (CH₃-C), 36.90 (C-4), 49.32 (C-4*a*), 58.17 (CH₂-Ester), 74.26 (C-7), 81.64 (C-7*a*), 91.37 (C-3), 120.90 (C-4'), 122.62 (C-2'), 129.17 (C-5'), 134.95 (C-6'), 146.61 (C-1'), 147.70 (C-3'), 152.93 (C-2), 166.69 (CO-Ester), 174.01 (C-5); (s. Abb. 15)

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₇	(362.3)	Ber.	C	56.35	H	5.01	N	7.73
		Gef.	C	55.98	H	4.95	N	7.58

Molmasse: 362 (ms); FM 2

(4*R*, 4*aS*, 7*aS* und 4*S*, 4*aR*, 7*aR*) 7*a*-HYDROXY-2-METHYL-4-(2-NITROPHENYL)-5-OXO-
1,4,4*a*,5,7,7*a*-HEXAHYDROFURO[3,4-*b*]PYRIDIN-3-CARBONSÄUREETHYLESTER (**16f**)

a: Aus **8b** und **13b** nach AAV 13B; Reaktionszeit: 3 h

b: Aus **8b** und **13b** nach AAV 14G; Reaktionszeit: 1 h; Reaktionstemp.: 90°

Gelbliche Kristalle, Schmp. Zers. ab 160.5° (MeOH), Ausb. a: 71 %, b: 44 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1355, 1520 (NO₂), 1660 (C=O, Ester), 1780 (C=O, Lacton), 3370, 3400 (NH, OH); (s. Abb. 13)

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ) = 270 (4.35)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 0.79 (t, 3H, CH₃-Ester, X₃-Teil eines ABX₃-Systems, J = 7.1), 2.31 (s, 3H, CH₃-C), 3.30 (s, 1H, CH-4a), 3.71 (m, 2H, CH₂-Ester, AB-Teil eines ABX₃-Systems), 4.09 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.18 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.5), 4.51 (s, 1H, CH-4), 6.25 (s, 1H, OH), 7.41 (dt, 1H, H-4, J = 7.8, J = 2.5), 7.54 (m, 2H, H-5, H-6), 7.63 (s, 1H, NH), 7.84 (d, 1H, H-3, J = 7.8)

62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 13.71 (CH₃-Ester), 20.07 (CH₃-C), 32.86 (C-4), 48.02 (C-4a), 58.10 (CH₂-Ester), 74.17 (C-7), 81.69 (C-7a), 92.23 (C-3), 123.35 (C-3'), 127.45 (C-4'), 131.52 (C-6'), 132.23 (C-5'), 138.31 (C-1'), 149.61 (C-2'), 153.73 (C-2), 166.49 (C=O-Ester), 173.79 (C-5)

C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₇	(362.3)	Ber.	C 56.35	H 5.01	N 7.73
		Gef.	C 56.13	H 4.96	N 7.57

Molmasse: 362 (ms); FM 2

(4*R*, 4*aS*, 7*aS* und 4*S*, 4*aR*, 7*aR*) 3-ACETYL-7*a*-HYDROXY-2-METHYL-4-(4-NITRO-PHENYL)-5-OXO-1,4,4*a*,5,7,7*a*-HEXAHYDROFURO[3,4-*b*]PYRIDIN (**16g**)

a: Aus **8a** und **13c** nach AAV 13B; Reaktionszeit: 5 h

b: Aus **8a** und **13c** nach AAV 14F; Reaktionszeit: 20 min, Reaktionstemp.: 75°

Gelbe Nadeln, Schmp. 150.5-151° (MeOH), Ausb. a: 46 %, b: 30 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1345, 1510 (NO_2), 1625 (CO , Ac), 1770 (CO , Lacton), 3355 (NH, OH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 207 (4.15), 281 (4.41)

250-MHz ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 1.91 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 3.32 (s, 1H, CH-4a), 4.05 (d, 1H, CHH-O, $J_{\text{AB}} = 8.6$), 4.18 (d, 1H, CHH-O, $J_{\text{AB}} = 8.6$), 4.44 (s, 1H, CH-4), 6.09 (s, 1H, OH), 7.53 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 8.7$), 7.64 (s, 1H, NH), 8.13 (d, 2H, H-3, H-5, $J = 8.7$)

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$	(332.3)	Ber.	C 57.83	H 4.85	N 8.43
		Gef.	C 57.65	H 4.91	N 8.24

Molmasse: 332 (ms); FM 2

(4R, 4aS, 7aS und 4S, 4aR, 7aR) 3-ACETYL-7a-HYDROXY-2-METHYL-4-(3-NITRO-PHENYL)-5-OXO-1,4,4a,5,7,7a-HEXAHYDROFURO [3,4-b]PYRIDIN (16h)

a: Aus **8c** und **13c** nach AAV 13E; Reaktionszeit: 20 h

b: Aus **8c** und **13c** nach AAV 14E; Reaktionszeit: 20 min, Reaktionstemp.: 70°

Gelbliche Nadeln, Schmp. 140.5-141° (MeOH/ H_2O), Ausb. a: 27 %, b: 28 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1345, 1530 (NO_2), 1622 (CO , Ac), 1770 (CO , Lacton), 3360 (NH, OH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 209 (4.15), 280 (4.24)

250-MHz ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 1.93 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 3.33 (s, 1H, CH-4a), 4.05 (d, 1H, CHH-O, $J_{\text{AB}} = 8.5$), 4.18 (d, 1H, CHH-O, $J_{\text{AB}} = 8.5$), 4.47 (s, 1H, CH-4), 6.13 (s, 1H, OH), 7.57 (t, 1H, H-5,

J = 7.7), 7.68 (s, 1H, NH), 7.76 (d, 1H, H-6, J = 7.7), 8.05 (d, 1H, H-4, J = 7.7), 8.07 (s, 1H, H-2)

$C_{16}H_{14}N_2O_6$	(332.3)	Ber.	C 57.83	H 4.85	N 8.43
		Gef.	C 57.56	H 4.70	N 8.24

Molmasse: 332 (ms); FM 2

(4R, 4aS, 7aS und 4S, 4aR, 7aR) 3-ACETYL-7a-HYDROXY-2-METHYL-4-(2-NITRO-PHENYL)-5-OXO-1,4,4a,5,7,7a-HEXAHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN (16i)

Aus **8b** und **13c** nach AAV 13D, Reaktionszeit: 20 h

Gelbliche Kristalle, Schmp. 136.5-137° (EtOH/H₂O), Ausb. 66 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 1335, 1520 (NO₂), 1605 (CO, Ac), 1770 (CO, Lacton), 3270 (NH, OH)

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (log ϵ) = 208 (4.13), 283 (4.17)

250-MHz¹-H-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 1.87 (s, 3H, CH₃-CO), 2.34 (s, 3H, CH₃-C), 3.33 (s, 1H, CH-4a), 4.08 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.6), 4.19 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 8.6), 4.68 (s, 1H, CH-4), 6.18 (s, 1H, OH), 7.44 (m, 2H, H-4, H-6), 7.57 (dt, 1H, H-5, J = 7.8, J = 7.4, J = 1.3), 7.68 (s, 1H, NH), 7.90 (dd, 1H, H-3, J = 8.2, J = 1.3)

62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ/ppm = 21.44 (CH₃-C), 29.33 (CH₃-Ac), 33.39 (C-4), 48.42 (C-4a), 74.36 (C-7), 81.78 (C-7a), 103.20 (C-3), 123.90 (C-3'), 127.83 (C-4'), 131.57 (C-6'), 132.57 (C-5'), 137.36 (C-1'), 149.33 (C-2'), 153.64 (C-2), 173.71 (C-5), 193.68 (CO, Ac)

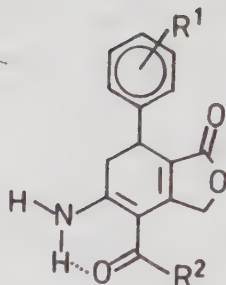
$C_{16}H_{16}N_2O_6 \cdot H_2O$	(350.3)	Ber.	C 54.86	H 5.18	N 8.00
		Gef.	C 54.60	H 5.04	N 8.00

Molmasse: 314 (M⁺ - 18) (ms); FM 2

9.3.17

6,7-Dihydrophthalide 17

17	a	b	c	d
R ¹	3-NO ₂	3-NO ₂	3-NO ₂	4-NO ₂
R ²	O-Me	O-Et	Me	O-Me



5-AMINO-7-(3-NITROPHENYL)-6,7-DIHYDROPHTHALID-4-CARBONSÄUREMETHYLESTER (17a)

Aus **8c** und **13a** nach AAV 15; Reaktionszeit: 5 h

Gelbe Kristallbüschel, Schmp. 238-238.5° (EtOH), Ausb. 50 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1350, 1520 (NO₂), 1665 (CO, Ester), 1710 (CO, Lacton), 3190, 3350 (NH₂); (s. Abb. 16)

UV (MeOH): λ_{max} / nm (log ϵ) = 203 (4.26), 274 (4.30), 340 (4.04); (s. Abb. 19)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 2.91 (dd, 1H, CHH-6, A-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} = 16.8, J_{AX} = 2.6), 3.20 (dd, 1H, CHH-6, B-Teil eines ABX-Systems, J_{AB} = 16.8, J_{BX} = 8.4), 3.67 (s, 3H, CH₃-O), 4.08 (m, ≈ d, 1H, CH, X-Teil eines ABX-Systems), 5.05 (dd, 1H, CHH-O, J_{AB} = 17.8, ⁵J = 1.3), 5.20 (d, 1H, CHH-O, J_{AB} = 17.8), 7.62 (m, ≈ d, 2H, H-5, H-6), 8.09 (m, 2H, H-2, H-4), 8.76 (s, 1H, NHH), 9.09 (s, 1H, NHH); (s. Abb. 17)

62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 32.37 (C-7), 37.11 (C-6), 50.50 (CH₃-O), 71.01 (C-3), 87.79 (C-4), 109.29 (C-7a), 121.63 (C-4'), 122.00 (C-2'), 130.34 (C-5'), 133.65 (C-6'), 144.50 (C-1'), 148.32 (C-3'), 160.59 (C-5), 165.84 (C-3a), 166.28 (CO-Ester), 172.55 (C-1); (s. Abb. 20)

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₆	(330.3)	Ber.	C 58.18	H 4.27	N 8.48
		Gef.	C 57.98	H 4.15	N 8.47

Molmasse: 330 (ms); FM 2

5-AMINO-7-(3-NITROPHENYL)-6,7-DIHYDROPHTHALID-4-CARBONSÄUREETHYLESTER (17b)

Aus **8c** und **13b** nach AAV 15; Reaktionszeit: 3 h

Gelbe Kristallbüschel, Schmp. 205-206° (EtOH), Ausb. 41 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1350, 1525 (NO_2), 1665 (CO, Ester), 1710 (CO, Lacton), 3200, 3350 (NH_2)

UV (MeOH): λ_{max} / nm (log ϵ) = 203 (4.29), 274 (4.34), 340 (4.08)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ /ppm = 1.26 (t, 3H, CH_3 -Ester, X_3 -Teil eines ABX_3 -Systems, $J = 7.1$), 2.91 (dd, 1H, CHH -6, A-Teil eines ABX -Systems, $J_{\text{AB}} = 16.8$, $J_{\text{AX}} = 2.6$), 3.20 (dd, 1H, CHH -6, B-Teil eines ABX -Systems, $J_{\text{AB}} = 16.8$, $J_{\text{BX}} = 8.5$), 4.07 (m, $\approx$ d, 1H, CH, X-Teil eines ABX -Systems), 4.12 (m, 2H, CH_2 -Ester, AB-Teil eines ABX_3 -Systems), 5.06 (dd, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 17.8$, $^5J = 1.3$), 5.21 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 17.8$), 7.62 (m, $\approx$ d, 2H, H-5, H-6), 8.09 (m, 2H, H-2, H-4), 8.76 (s, 1H, NHH), 9.14 (s, 1H, NHH)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ /ppm = 14.14 (CH_3 -Ester), 32.30 (C-7), 36.94 (C-6), 59.13 (CH_2 -Ester), 70.87 (C-3), 87.78 (C-4), 109.07 (C-7a), 121.41 (C-4'), 121.78 (C-2'), 130.11 (C-5'), 133.39 (C-6'), 144.28 (C-1'), 148.05 (C-3'), 160.27 (C-5), 165.69 (C-3a, CO-Ester), 172.23 (C-1)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$	(344.3)	Ber.	C 59.30	H 4.68	N 8.13
		Gef.	C 59.37	H 4.62	N 8.21

Molmasse: 344 (ms); FM 2

4-ACETYL-5-AMINO-7-(3-NITROPHENYL)-6,7-DIHYDROPHTHALID (17c)

Aus **8c** und **13c** nach AAV 15; Reaktionszeit: 1h

Gelbe Nadeln, Schmp. 267.5-268° (MeOH), Ausb. 16 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1348, 1520 (NO_2), 1612 (C=O, Ac), 1710 (C=O, Lacton), 3120, 3290 (NH_2)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 202 (4.23), 298 (4.23), 340 (3.94);
(s. Abb. 23)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 2.21 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.90 (dd, 1H, CHH-6, A-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 16.6$, $J_{\text{AX}} = 2.2$), 3.19 (dd, 1H, CHH-6, B-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 16.6$, $J_{\text{BX}} = 8.3$), 4.04 (m, $\approx$ d, 1H, CH , X-Teil eines ABX-Systems), 5.28 (dd, 1H, CHH-O, $J_{\text{AB}} = 16.8$, $^5J = 1.3$), 5.44 (d, 1H, CHH-O, $J_{\text{AB}} = 16.8$), 7.62 (m, 2H, H-5, H-6), 8.11 (m, 2H, H-2, H-4), 9.03 (s, 1H, NHH), 10.96 (s, 1H, NHH)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	(314.3)	Ber.	C 61.15	H 4.46	N 8.92
		Gef.	C 61.20	H 4.35	N 9.04

Molmasse: 314 (ms); FM 2

5-AMINO-7-(4-NITROPHENYL)-6,7-DIHYDROPHthalID-4-CARBONSÄUREMETHYLESTER (17d)

Aus **8a** und **13a** nach AAV 15; Reaktionszeit: 5 h

Gelbe Nadeln, Schmp. 248.5-250° (EtOH), Ausb. 35 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1345, 1530 (NO_2), 1662 (C=O, Ester), 1723 (C=O, Lacton), 3220, 3350 (NH_2)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 276 (4.37), 340 (3.99)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 2.85 (dd, 1H, CHH-6, A-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 16.8$, $J_{\text{AX}} = 2.5$), 3.22 (dd, 1H, CHH-6, B-Teil eines ABX-Systems, $J_{\text{AB}} = 16.8$, $J_{\text{BX}} = 8.7$), 3.67 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.04 (m, $\approx$ d, 1H, CH,

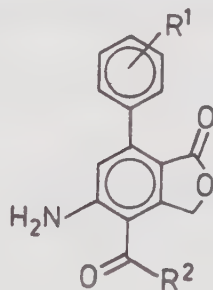
X-Teil eines ABX-Systems), 5.04 (dd, 1H, CHH-O, $J_{AB} = 17.8$, $^5J = 1.4$), 5.19 (d, 1H, CHH-O, $J_{AB} = 17.8$), 7.45 (d, 2H, H-2, H-6, $J = 8.7$), 8.18 (d, 2H, H-3, H-5, $J = 8.7$), 8.74 (s, 1H, NHH), 9.08 (s, 1H, NHH)

$C_{16}H_{14}N_2O_6$	(330.3)	Ber.	C 58.18	H 4.27	N 8.48
		Gef.	C 58.13	H 4.07	N 8.33

Molmasse: 330 (ms); FM 2

9.3.18 Phthalide 18

18	a	b	c	d
R ¹	3-NO ₂	3-NO ₂	3-NO ₂	4-NO ₂
R ²	O-Me	O-Et	Me	O-Me



5-AMINO-7-(3-NITROPHENYL)-PHTHALID-4-CARBONSÄUREMETHYLESTER (18a)

Aus **17a** nach AAV 16.

Farblose Plättchen, Schmp. 315-315.5° (Aceton), Ausb. 85 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1340, 1525 (\text{NO}_2), 1705 (\text{CO, Ester}), 1750 (\text{CO, Lacton}), 3340, 3460 (\text{NH}_2); (\text{s. Abb. 21})$

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 210 (3.89), 256 (4.23), 350 (3.38)$

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\delta / \text{ppm} = 3.87 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{O}), 5.41 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 6.94 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH-6}), 7.73 (\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2), 7.75 (\text{nach D}_2\text{O-Austausch: t, 1H, H-5, } J = 7.8), 7.95 (\text{d}, 1\text{H, H-6, } J = 7.8), 8.31 (\text{m}, 2\text{H, H-2, H-4})$

$C_{16}H_{12}N_2O_6$	(328.3)	Ber.	C 58.54	H 3.68	N 8.53
		Gef.	C 58.31	H 3.43	N 8.53
Molmasse:	328 (ms);	FM 2			

5-AMINO-7-(3-NITROPHENYL)-PHthalID-4-CARBONSÄUREETHYLESTER (18b)

Aus **17b** nach AAV 16.

Farblose, feine Nadeln, Schmp. 297-297.5° (Aceton), Ausb. 75 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1350, 1530 (\text{NO}_2), 1690 (\text{CO, Ester}), 1740 (\text{CO, Lacton}), 3290, 3320, 3420 (\text{NH}_2)$

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 212 (4.19), 256 (4.54), 283 (s, 4.26), 345 (3.70)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 1.37 (\text{t}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-Ester}, J = 7.0), 4.33 (\text{q}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-Ester}, J = 7.0), 5.43 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 6.94 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH-6}), 7.72 (\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2), 7.75 (\text{nach } \text{D}_2\text{O-Austausch: t}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.7), 7.94 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 7.7), 8.31 (\text{m}, \approx \text{s}, 2\text{H}, \text{H-2}, \text{H-4}); (\text{s. Abb. 22})$

62.89-MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 13.98 (\text{CH}_3\text{-Ester}), 60.71 (\text{CH}_2\text{-Ester}), 69.87 (\text{C-3}), 103.28 (\text{C-4}), 109.28 (\text{C-7a}), 119.24 (\text{C-6}), 123.14 (\text{C-C-2'}), 123.64 (\text{C-4'}), 129.36 (\text{C-5'}), 135.60 (\text{C-6'}), 137.61 (\text{C-7}), 142.47 (\text{C-1'}), 147.32 (\text{C-3'}), 154.71 (\text{C-5}), 155.59 (\text{C-3a}), 166.09 (\text{CO, Ester}), 169.08 (\text{C-1})$

$C_{17}H_{14}N_2O_6$	(342.3)	Ber.	C 59.65	H 4.12	N 8.18
		Gef.	C 59.48	H 3.95	N 8.03
Molmasse:	342 (ms);	FM 2			

4-ACETYL-5-AMINO-7-(3-NITROPHENYL)-PHTHALID (18c)

Aus **17c** nach AAV 16, die Reaktion wird in 1 l Toluol durchgeführt.

Fast farblose, feine Nadeln, Schmp. 266-266.5° (Aceton), Ausb. 70 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1345, 1525 (\text{NO}_2), 1640 (\text{C}=\text{O}, \text{Ac}), 1720, 1740 (\text{C}=\text{O}, \text{Lacton}), 3305, 3415 (\text{NH}_2)$

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 206 (3.85), 220 (3.86), 262 (4.23), 286 (s, 3.91), 360 (3.31); (s. \text{Abb. } 23)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 2.55 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-CO}), 5.65 (s, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 6.94 (s, 1\text{H}, \text{CH-6}), 7.75 (t, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.7), 7.94 (d, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 7.7), 8.17 (s, 2\text{H}, \text{NH}_2), 8.29 (s, 1\text{H}, \text{H-2}), 8.31 (d, 1\text{H}, \text{H-4}, J = 7.7)$

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$	(312.3)	Ber.	C	61.54	H	3.87	N	8.97
		Gef.	C	61.66	H	3.87	N	8.61

Molmasse: 312 (ms); FM 2

5-AMINO-7-(4-NITROPHENYL)-PHTHALID-4-CARBONSÄUREMETHYLESTER (18d)

Aus **17d** nach AAV 16.

Farblose, feine Nadeln, Schmp. 276-277° (Aceton), Ausb. 81 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1345, 1515 (\text{NO}_2), 1700 (\text{C}=\text{O}, \text{Ester}), 1725, 1745 (\text{C}=\text{O}, \text{Lacton}), 3330, 3440 (\text{NH}_2)$

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 208 (4.18), 242 (4.23), 275 (4.36), 350 (3.62)$

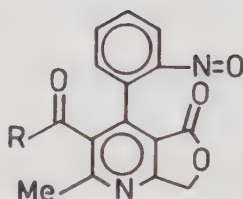
250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 3.87 (s, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-O}), 5.41 (s, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 6.90 (s, 1\text{H}, \text{CH-6}), 7.74 (d, 2\text{H}, \text{H-2}, \text{H-6}, J = 8.7), 7.76 (s, 2\text{H}, \text{NH}_2), 8.29 (d, 2\text{H}, \text{H-3}, \text{H-5}, J = 8.7)$

$C_{16}H_{12}N_2O_6$	(328.3)	Ber.	C 58.54	H 3.68	N 8.53
		Gef.	C 58.32	H 3.44	N 8.60

Molmasse: 328 (ms); FM 2

9.3.19 o-Nitrosophenylpyridine 19

19	a	b	c
R	O-Me	O-Et	Me



2-METHYL-4-(2-NITROSOPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-SÄUREMETHYLESTER (19a)

Aus **14c** nach AAV 17A.

Blaugrüne Kristalle, Schmp. 158-159.5° (Ether), Ausb. 81 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1500 \text{ (NO)}, 1728 \text{ (CO, Ester)}, 1762 \text{ (CO, Lacton)}$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 220 (4.24), 286 (3.95), 310 (3.73)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 2.75 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{-C)}, 3.47 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{-O)}, 5.47 \text{ (d, 1H, CHH-O, } J_{\text{AB}} = 16.4), 5.53 \text{ (d, 1H, CHH-O, } J_{\text{AB}} = 16.4), 6.72 \text{ (dd, 1H, H-6, } J = 8.0, J = 1.1), 7.68 \text{ (m, } \approx \text{t, 2H, H-3, H-5)}, 7.99 \text{ (dt, H-4, } J = 7.5, J = 1.1); \text{ (s. Abb. 25)}$

$C_{16}H_{12}N_2O_5$	(312.3)	Ber.	C 61.54	H 3.87	N 8.97
		Gef.	C 61.41	H 3.66	N 8.91

Molmasse: 312 (ms); FM 2

2-METHYL-4-(2-NITROSOPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-SÄUREETHYLESTER (19b)

Aus **14f** nach AAV 17A.

Blaugrüne Kristalle, Schmp. 154-155° (Ether), Ausb. 83 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1500 (NO), 1725 (CO, Ester), 1765 (CO, Lacton);
(s. Abb. 24)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 222 (4.35), 276 (4.12), 310 (3.74)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ / ppm = 0.72 (t, 3H, CH_3 -Ester, X_3 -Teil eines ABX_3 -Systems, $J = 7.1$), 2.76 (s, 3H, CH_3 -C), 3.95 (m, 2H, CH_2 -Ester, AB-Teil eines ABX_3 -Systems), 5.47 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.4$), 5.54 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.4$), 6.74 (dd, 1H, H-6, $J = 8.0$, $J = 1.1$), 7.69 (m, $\approx$ t, 2H, H-3, H-5), 7.99 (dt, 1H, H-4, $J = 7.5$, $J = 1.1$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5$	(326.3)	Ber.	C 62.57	H 4.32	N 8.58
		Gef.	C 62.40	H 4.07	N 8.64

Molmasse: 326 (ms); FM 2

3-ACETYL-2-METHYL-4-(2-NITROSOPHENYL)-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN (19c)

Aus **14i** nach AAV 17B.

Grüne Kristalle, Schmp. 157-158° (Ether), Ausb. 69 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1500 (NO), 1695 (CO, Ac), 1758 (CO, Lacton)

UV (MeOH): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 222 (4.21), 286 (3.90), 310 (3.69)

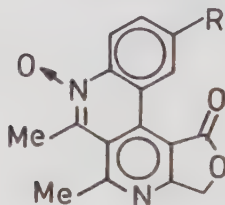
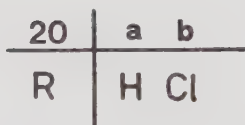
250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ / ppm = 2.14 (s, 3H, CH_3 -CO), 2.68 (s, 3H, CH_3 -C), 5.41 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.3$), 5.51 (d, 1H, CHH -O, $J_{\text{AB}} = 16.3$),

6.71 (dd, 1H, H-6, J = 8.0, J = 1.1), 7.69 (m, t, 2H, H-3, H-5), 7.99 (dt, 1H, H-4, J = 7.5, J = 1.1)

$C_{16}H_{12}N_2O_4$	(296.3)	Ber.	C 64.86	H 4.08	N 9.45
		Gef.	C 64.62	H 3.82	N 9.51

Molmasse: 296 (ms); FM 2

9.3.20 N-Oxide 20



5,6-DIMETHYL-1-OXO-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-7-OXID*

(20a)

a: Darstellung in Anlehnung an Lit.^{70b)}

3 mmol **15i**, 1.5 g Zinkstaub und 3 Tropfen HCl (konz) werden in 100 ml trockenem MeOH 6 h (dc-Kontrolle) unter Rückfluß erhitzt. Nach jeder Stunde werden erneut 2 Tropfen HCl (konz) zugesetzt. Der Ansatz wird mit 100 ml $CHCl_3$ versetzt, filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der feste Rückstand wird in wenig Aceton ausgekocht, abgesaugt und umkristallisiert.

b: Als Nebenprodukt bei der Darstellung von **19c** nach AAV 17B.

Gelbe Nadeln, Schmp. 251.5-253.5° (Zers.) (Aceton), Ausb. a: 74 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / cm^{-1} = 1235 (N \rightarrow O), 1742, 1755 (CO, Lacton)$

UV (Dioxan): $\lambda_{max} / nm (\log \epsilon) = 205 (3.87), 228 (3.99), 270 (4.04),$

340 (3.62), 400 (2.98)

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 3.14 (s, 6H, 2x CH₃), 5.43 (s, 2H, CH₂-O), 7.88 (dt, 1H, H-10, J = 8.4, J = 7.6, J = 1.1), 8.01 (dt, 1H, H-9, J = 8.5, J = 7.6, J = 1.1), 8.95 (dd, 1H, H-8, J = 8.5, J = 1.1), 10.15 (dd, 1H, H-11, J = 8.4, J = 1.1); (s. Abb. 26)

C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₃	(280.3)	Ber.	C	68.57	H	4.32	N	9.99
		Gef.	C	68.59	H	3.98	N	9.85

Molmasse: 280 (ms); FM 2

10-CHLOR-5,6-DIMETHYL-1-OXO-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-7-OXID* (20b)

Aus **19c** nach AAV 18A.

Gelbbraune Nadeln, Schmp. 236-236.5° (Zers.) (EtOH), Ausb. 71 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1225 (N→O), 1742 (CO, Lacton); (s. Abb. 30)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 208 (4.28), 248 (4.41), 270 (4.36), 345 (4.02), 410 (3.33); (s. Abb. 31)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 3.02 (s, 3H, CH₃), 3.13 (s, 3H, CH₃), 5.55 (s, 2H, CH₂-O), 8.10 (dd, 1H, H-9, J = 9.1, J = 2.1), 8.76 (d, 1H, H-8, J = 9.1), 10.26 (d, 1H, H-11, J = 2.1); (s. Abb. 29)

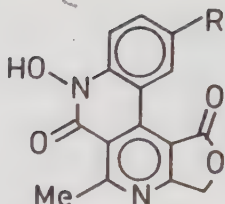
C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₃	(314.7)	Ber.	C	61.06	H	3.52	N	8.90
		Gef.	C	61.07	H	3.24	N	9.09

Molmasse: 314 (ms); FM 2

9.3.21

Hydroxamsäuren 21

21	a	b
R	H	Cl



7-HYDROXY-5-METHYL-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO [f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1,6-DION (21a)

Darstellung analog Lit.^{9, 69)}

a: 10 mmol **15c**, 20 mmol Zinkstaub, 28 mmol NH_4Cl , 40 ml EtOH und 80 ml H_2O werden 2 h bei 60° gerührt. Nach einer Stunde wird dem Ansatz 1 ml HCl (konz) zugesetzt. Anschließend wird auf pH 4 eingestellt und mehrfach mit insgesamt 2.5 l CHCl_3 ausgeschüttelt. Die organische Phase wird getrocknet und im Vakuum eingengt. Der feste Rückstand wird mit EtOH gewaschen und umkristallisiert.

b: durch Umsetzung von **15f** wie unter a beschrieben.

Gelbe Kristalle, Schmp. 287° (Zers.) (Dioxan), Ausb. a: 71 %, b: 68 % d.Th.
 Fe^{3+} : violett

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1638$ (CO, Hydroxamsäure), 1740, 1760 (CO, Lacton), 3200 (OH); (s. Abb. 27)

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 208$ (4.32), 238 (4.42), 284 (4.14), 370 (3.60); (s. Abb. 37)

UV (0.1 N NaOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 208$ (4.23), 240 (4.51), 256 (4.44), 340 (3.78), 380 (s, 3.75)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 3.18$ (s, 3H, CH_3), 5.48 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.41 (m, 1H, H-10), 7.81 (m, $\approx$ s, 2H, H-8, H-9), 9.84 (d, 1H, H-11,

J = 7.2), 11.61 (s, 1H, OH)

$C_{15}H_{10}N_2O_4$	(282.3)	Ber.	C	63.83	H	3.57	N	9.92
		Gef.	C	63.89	H	3.22	N	9.78

Molmasse: 282 (ms); FM 2

10-CHLOR-7-HYDROXY-5-METHYL-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPH-
THYRIDIN-1,6-DION (21b)

a: Aus **19a** nach AAV 18B.

b: Aus **19b** nach AAV 18B.

Gelbe Kristalle, Schmp. 292° (Zers.) (Dioxan), Ausb. a: 77 %, b: 70 % d.Th.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ / cm^{-1} = 1640 (CO, Hydroxamsäure), 1735 (CO, Lacton),
3120 (OH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 210 (4.16), 238 (4.36), 283 (4.05)
380 (3.45); (s. Abb. 37)

UV (0.1 N NaOH): λ_{max} / nm (log ϵ) = 212 (4.45), 234 (4.24), 260
(4.39), 303 (3.92), 460 (3.51)

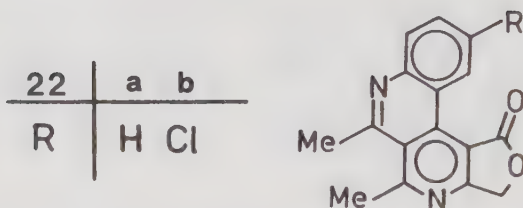
250-MHz- 1H -NMR ($[D_6]DMSO$): δ /ppm = 3.17 (s, 3H, CH_3), 5.51 (s, 2H,
 CH_2-O), 7.83 (m, $\approx$ d, 2H, H-8, H-9), 10.03 (s, 1H, H-11), ca. 11.7 (breit,
1H, OH)

$C_{15}H_9ClN_2O_4$	(316.7)	Ber.	C	56.89	H	2.86	N	8.85
		Gef.	C	57.18	H	2.54	N	9.16

Molmasse: 316 (ms); FM 2

9.3.22

Benzo[f]furo[3,4-c][2,7]naphthyridine **22**



5,6-DIMETHYL-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1-ON * (**22a**)

Aus **20a** nach AAV 19.

Farblose Nadeln, Schmp. 260° (Zers.) (EtOH), Ausb. 64 % d.Th.

IR (KBr): $\bar{\nu}$ / cm^{-1} = 1743 (CO, Lacton)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 211 (4.26), 229 (4.34), 246 (4.30), 268 (4.38), 360 (s, 3.19); (s. Abb. 31)

250-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ /ppm = 3.23 (s, 3H, CH_3), 3.28 (s, 3H, CH_3), 5.42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.73 (dt, 1H, H-10, J = 8.2, J = 7.5, J = 1.1), 7.90 (dt, 1H, H-9, J = 8.2, J = 7.5, J = 1.1), 8.09 (dd, 1H, H-8, J = 8.2, J = 1.1), 10.03 (dd, 1H, H-11, J = 8.2, J = 1.1)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$	(264.3)	Ber.	C 72.72	H 4.58	N 10.60
		Gef.	C 72.18	H 4.22	N 10.61

Molmasse: 264 (ms); FM 2

10-CHLOR-5,6-DIMETHYL-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1-ON *
(**22b**)

Aus **20b** nach AAV 19.

Beige Nadeln, Schmp. 251-252° (Zers.) (MeOH), Ausb. 69 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1750 (CO, Lacton)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 212 (4.30), 232 (4.36), 249 (4.34),
266 (4.39), 320 (s, 3.68), 350 (s, 3.32), 370 (s, 3.19); (s. Abb. 31)

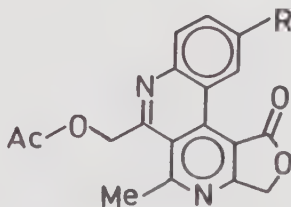
250-MHz- ^1H -NMR (CDCl_3): δ /ppm = 3.22 (s, 3H, CH_3), 3.29 (s, 3H, CH_3),
5.43 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.82 (dd, 1H, H-9, J = 8.7, J = 2.1), 8.00 (d, 1H, H-8,
J = 8.7), 10.19 (d, 1H, H-11, J = 2.1)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$	(298.7)	Ber.	C	64.33	H	3.71	N	9.38
		Gef.	C	64.30	H	3.39	N	9.22

Molmasse: 298 (ms); FM 2

9.3.23 Benzo[f]furo[2,3-c][2,7]naphthyridine 23

23	a	b
R	H	Cl



5-METHYL-1-OXO-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-6-HYDROXY-METHYL-ACETAT * (23a)

Aus **20a** nach AAV 20C.

Farblose Nadeln, Schmp. 214-214.5° (Zers.) (EtOH), Ausb. 71 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1740 (CO, Ester, Lacton)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 210 (4.33), 228 (4.37), 248 (4.31),
268 (4.44), 315 (s, 3.71), 360 (s, 3.18)

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 2.22 (s, 3H, CH₃-CO), 3.25 (s, 3H, CH₃), 5.45 (s, 2H, CH₂-Lacton), 5.83 (s, 2H, CH₂-Ester), 7.80 (t, 1H, H-10, J = 8.2, J = 7.5), 7.94 (t, 1H, H-9, J = 8, J = 7.5), 8.16 (d, 1H, H-8, J = 8), 10.08 (d, 1H, H-11, J = 8.2)

C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄	(322.3)	Ber.	C 67.08	H 4.38	N 8.69
		Gef.	C 66.83	H 4.13	N 8.60

Molmasse: 322 (ms); FM 2

10-CHLOR-5-METHYL-1-OXO-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-6-HYDROXYMETHYL-ACETAT * (23b)

Aus **20b** nach AAV 20C.

Rötliche, fast farblose Nadeln, Schmp. 195-197° (EtOH), Ausb. 80 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1735, 1750 (CO, Ester, Lacton)

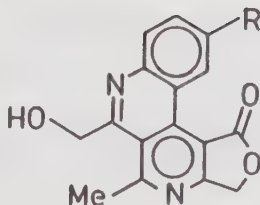
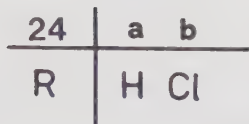
UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 210 (4.33), 230 (4.36), 266 (4.47), 315 (s, 3.77), 350 (s, 3.35)

250-MHz-¹H-NMR (CDCl₃): δ /ppm = 2.22 (s, 3H, CH₃-CO), 3.27 (s, 3H, CH₃), 5.45 (s, 2H, CH₂-Lacton), 5.82 (s, 2H, CH₂-Ester), 7.85 (dd, 1H, H-9, J = 8.7, J = 2.2), 8.07 (d, 1H, H-8, J = 8.7), 10.24 (d, 1H, H-11, J = 2.2); (s. Abb. 32)

C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O ₄	(356.8)	Ber.	C 60.60	H 3.67	N 7.85
		Gef.	C 60.43	H 3.46	N 7.80

Molmasse: 356 (ms); FM 2

9.3.24 Hydroxymethylverbindungen 24



6-HYDROXYMETHYL-5-METHYL-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1-ON* (24a)

Aus **23a** nach AAV 21.

Farblose Nadeln, Schmp. Zers. ab 225° (MeOH), Ausb. 68 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1740 (CO, Lacton), 3420 (breit, OH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 210 (4.31), 229 (4.36), 245 (4.32), 360 (3.16)

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ / ppm = 3.35 (s, 3H, CH_3), 5.28 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J = 5.3$), 5.57 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Lacton}$), 5.80 (t, 1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, $J = 5.3$), 7.81 (t, 1H, H-10, $J = 8.4$, $J = 7.5$), 8.01 (t, 1H, H-9, $J = 8.1$, $J = 7.5$), 8.17 (d, 1H, H-8, $J = 8.1$), 10.02 (d, 1H, H-11, $J = 8.4$); (s. Abb. 36)

$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	(280.3)	Ber.	C 68.57	H 4.32	N 9.99
		Gef.	C 68.06	H 4.01	N 9.79

Molmasse: 280 (ms); FM 2

10-CHLOR-6-HYDROXYMETHYL-5-METHYL-1,3-DIHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1-ON* (24b)

Aus **23b** nach AAV 21.

Beige Nadeln, Schmp. Zers. ab 224° (MeOH), Ausb. 65 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1742 \text{ (CO, Lacton)}, 3340 \text{ (OH)}$

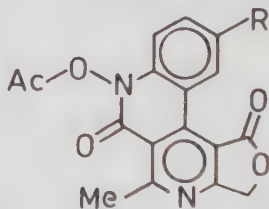
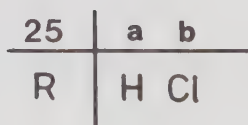
UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 212 (3.98), 230 (4.01), 248 (4.00), 266 (4.07), 320 (s, 3.32), 360 (2.86)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 3.35 \text{ (s, 3H, CH}_3\text{)}, 5.25 \text{ (d, 2H, CH}_2\text{-OH, J = 5.3)}, 5.57 \text{ (s, 2H, CH}_2\text{-Lacton)}, 5.78 \text{ (t, 1H, CH}_2\text{-OH, J = 5.3)}, 8.01 \text{ (dd, 1H, H-9, J = 8.7, J = 2.3)}, 8.14 \text{ (d, 1H, H-8, J = 8.7)}, 10.21 \text{ (d, 1H, H-11, J = 2.3)}; \text{ (s. Abb. 33)}$

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$	(314.7)	Ber.	C 61.06	H 3.52	N 8.90
		Gef.	C 61.03	H 3.25	N 8.84

Molmasse: 314 (ms); FM 2

9.3.25 Benzo[f]furo[3,4-c][2,7]naphthyridine 25



7-ACETOXY-5-METHYL-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1,6-DION* (25a)

Aus **21a** nach AAV 20B.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 265-268° (Zers.) (Dioxan/H₂O), Ausb. 80 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1680 \text{ (CO, Lactam)}, 1760 \text{ (CO, Lacton)}, 1812 \text{ (CO, Ac)}; \text{ (s. Abb. 34)}$

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 234 (4.37), 280 (4.07), 360 (3.61)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.56 (s, 3H, CH₃-CO), 3.11 (s, 3H, CH₃), 5.51 (s, 2H, CH₂-O), 7.49 (dt, 1H, H-10, J = 8.2, J = 7.5, J = 1), 7.61 (dd, 1H, H-8, J = 8.2, J = 1), 7.83 (dt, 1H, H-9, J = 8.2, J = 7.5, J = 1), 9.80 (dd, 1H, H-11, J = 8.2, J = 1); (s. Abb. 35)

C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₅	(324.3)	Ber.	C	62.96	H	3.73	N	8.64
		Gef.	C	63.00	H	3.47	N	8.66

Molmasse: 324 (ms); FM 2

7-ACETOXY-10-CHLOR-5-METHYL-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPH-
THYRIDIN-1,6-DION* (25b)

Aus **21b** nach AAV 20A.

Fast farblose Kristallbüschel, Schmp. 224-226° (Zers.) (Ac₂O/Et₂O),

Ausb. 74 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1678 (CO, Lactam), 1755 (CO, Lacton), 1800, 1808 (CO, Ac)

UV (CHCl₃): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 237 (4.62), 283 (4.26), 370 (3.73)

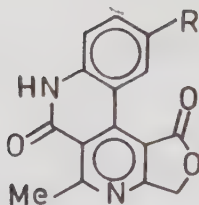
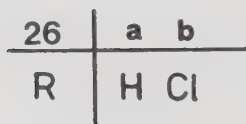
250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.55 (s, 3H, CH₃-CO), 3.10 (s, 3H, CH₃), 5.53 (s, 2H, CH₂-O), 7.64 (d, 1H, H-8, J = 8.9), 7.85 (dd, 1H, H-9, J = 8.9, J = 2.2), 10.02 (d, 1H, H-11, J = 2.2)

C ₁₇ H ₁₁ ClN ₂ O ₅	(358.7)	Ber.	C	56.92	H	3.09	N	7.81
		Gef.	C	56.91	H	2.78	N	7.74

Molmasse: 358 (ms); FM 2

9.3.26

Lactame 26



5-METHYL-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1,6-DION*

(26a)

Aus **21a** nach AAV 22.

Dunkelgelbe Kristalle, Schmp. >360° (DMSO), Ausb. 35 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1662 (CO, Lactam), 1748 (CO, Lacton), 2880, 2935, 2990, 3035 (NH, assoz.), 3135 (NH); (s. Abb. 36)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 206 (3.38), 233 (3.68), 280 (3.33), 360 (2.92)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ /ppm = 3.13 (s, 3H, CH_3), 5.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.29 (t, 1H, H-10, $J = 8.4$, $J = 7.2$), 7.39 (d, 1H, H-8, $J = 8.2$), 7.67 (t, 1H, H-9, $J = 8.2$, $J = 7.2$), 9.70 (d, 1H, H-11, $J = 8.4$), 12.04 (s, 1H, NH)

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$	(266.3)	Ber.	C 67.67	H 3.78	N 10.52
		Gef.	C 67.45	H 3.50	N 10.34

Molmasse: 266 (ms); FM 2

10-CHLOR-5-METHYL-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c][2,7]NAPHTHYRIDIN-1,6-DION* (26b)

Aus **21b** nach AAV 22.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 344-345° (Zers.) (Dioxan), Ausb. 67 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1660 (CO, Lactam), 1750 (CO, Lacton), 3090, 3120, 3180 (NH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 206 (4.26), 235 (4.55), 283 (4.14), 370 (3.66); (s. Abb. 37)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ / ppm = 3.09 (s, 3H, CH_3), 5.46 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 7.33 (d, 1H, H-8, J = 8.8), 7.68 (dd, 1H, H-9, J = 8.8, J = 2.3), 9.87 (d, 1H, H-11, J = 2.3), 12.09 (s, 1H, NH)

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$	(300.7)	Ber.	C 59.92	H 3.02	N 9.32
		Gef.	C 59.64	H 2.60	N 9.34

Molmasse: 300 (ms); FM 2

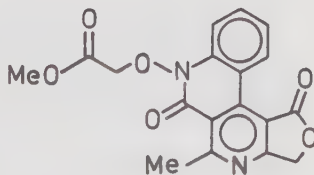
9.3.27 2-(5-METHYL-1,6-DIOXO-1,3,6,7-TETRAHYDROBENZO[f]FURO[3,4-c]-[2,7]NAPHTHYRIDIN-7-YL)-OXYESSIGSÄUREMETHYLESTER* (27)

Darstellung in Anlehnung an Lit.⁷⁷⁾

1 mmol **21a**, 2 mmol Bromessigsäureethylester und 1 ml $\text{N}(\text{Et})_3$ werden in 20 ml MeOH 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Der gelbliche Niederschlag wird in 10 proz. K_2CO_3 -Lösung suspendiert und die wässrige Phase mehrfach mit insgesamt 300 ml CHCl_3 extrahiert. Der Chloroformrückstand wird umkristallisiert.

Farblose, feine Kristalle, Schmp. Zers. ab 255° (DMSO), Ausb. 67 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1663 (CO, Lactam), 1743 (CO, Lacton), 1762 (CO, Ester)



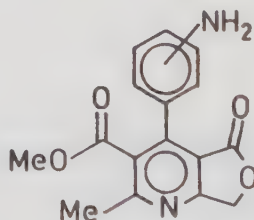
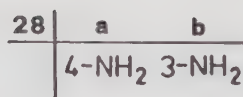
UV (Dioxan): $\lambda_{\max} / \text{nm} (\log \epsilon) = 208 (4.27), 234 (4.50), 280 (4.17), 360 (3.72)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta / \text{ppm} = 3.27 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-C}), 3.84 (\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3\text{-O}), 4.92 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CO-CH}_2\text{-O}), 5.38 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-Lacton}), 7.45 (\text{dt}, 1\text{H}, \text{H-10}, J = 8.4, J = 7.5, J = 1.1), 7.78 (\text{dt}, 1\text{H}, \text{H-9}, J = 8.4, J = 7.5, J = 1.1), 7.95 (\text{dd}, 1\text{H}, \text{H-8}, J = 8.4, J = 1.1), 9.83 (\text{dd}, 1\text{H}, \text{H-11}, J = 8.4, J = 1.1)$

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$	(354.3)	Ber.	C 61.02	H 3.98	N 7.91
		Gef.	C 60.53	H 3.71	N 7.96

Molmasse: 354 (ms); FM 2

9.3.28 Aminophenylpyridine 28



4-(4-AMINOPHENYL)-2-METHYL-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-SÄUREMETHYLESTER* (28a)

Aus **15a** nach AAV 23.

Gelbe Kristalle, Schmp. 177° (EtOH), Ausb. 78 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1730 (\text{CO, Ester}), 1765 (\text{CO, Lacton}), 3345, 3450 (\text{NH}_2)$

UV (MeOH): $\lambda_{\max} / \text{nm} (\log \epsilon) = 230 (4.13), 266 (3.93), 350 (3.89)$

UV (0.1 N HCl): $\lambda_{\max} / \text{nm} (\log \epsilon) = 224 (4.33), 280 (3.97)$

60-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.51 (s, 3H, CH₃-C), 3.62 (s, 3H, CH₃-O), 5.26 (s, 2H, CH₂-O), 5.48 (s, 2H, NH₂), 6.55 (m, ≈ d, 2H, H-3, H-5, J = 8.5), 7.04 (m, ≈ d, 2H, H-2, H-6, J = 8.5); (s. Abb. 38)

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	(298.3)	Ber.	C	64.43	H	4.73	N	9.39
		Gef.	C	64.43	H	4.57	N	9.48

Molmasse: 298 (ms); FM 2

4-(3-AMINOPHENYL)-2-METHYL-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-3-CARBON-
SÄUREMETHYLESTER * (28b)

Aus **15b** nach AAV 23.

Gelbe Kristalle, Schmp. 161.5° (EtOH), Ausb. 80 % d.Th.

IR (KBr): ν / cm⁻¹ = 1725 (C=O, Ester), 1760 (C=O, Lacton), 3350, 3430 (NH₂)

UV (MeOH): λ_{max} / nm (log ε) = 228 (4.32), 273 (3.90), 340 (s, 2.98)

UV (0.1 N HCl): λ_{max} / nm (log ε) = 202 (4.75), 224 (4.48), 280 (4.09)

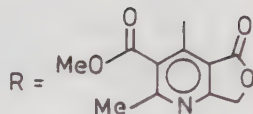
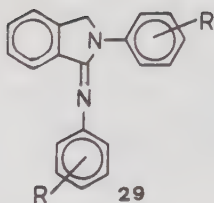
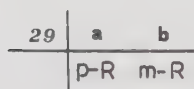
250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 2.61 (s, 3H, CH₃-C), 3.62 (s, 3H, CH₃-O), 5.37 (s, 4H, CH₂-O, NH₂), 6.46 (m, ≈ d, 1H, H-4), 6.55 (t, 1H, H-2, J = 1.9, J = 1.6), 6.67 (m, ≈ d, 1H, H-6), 7.11 (t, 1H, H-5, J = 7.8)

C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₄	(298.3)	Ber.	C	64.43	H	4.73	N	9.39
		Gef.	C	64.46	H	4.66	N	9.25

Molmasse: 298 (ms); FM 2

9.3.29

Isoindoline 29



1-[4-(3-METHOXYCARBONYL-2-METHYL-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-4-YL)-
PHENYL-IMINO]-2-[4-(3-METHOXYCARBONYL-2-METHYL-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]-
PYRIDIN-4-YL)-PHENYL]-ISOINDOLIN * (29a)

Aus **28a** nach AAV 24.

Gelbe Kristallplättchen, Schmp. 288-292° (Zers.) (Dioxan/H₂O),

Ausb. 32 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1575, 1585, 1595 (C=C), 1630 (C=N), 1720 (CO,
 Ester, 1773 (CO, Lacton)

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}$ / nm (log ϵ) = 208 (4.31), 230 (s, 3.99), 350 (3.77)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ / ppm = 2.64 (s, 3H, CH₃-C), 2.66 (s, 3H,
 CH₃-C), 3.70 (s, 3H, CH₃-O), 3.73 (s, 3H, CH₃-O), 5.18 (s, 2H, CH₂-N), 5.40
 (s, 2H, CH₂-O), 5.41 (s, 2H, CH₂-O), 6.65 (d, 1H, H-4-Isoindolin, J = 7.9),
 7.07 (m, $\approx$ d, 2H, H-3, H-5, Imino-Phenyl, J = 8.4), 7.16 (t, 1H, H-5, Iso-
 indolin, J = 7.9, J = 7.5), 7.36 (m, $\approx$ d, 2H, H-2, H-6, Imino-Phenyl, J =
 8.4), 7.45 (d, 2H, H-2, H-6, Amino-Phenyl, J = 8.9), 7.54 (t, 1H, H-6, Iso-
 indolin, J = 7.5), 7.66 (d, 1H, H-7, Isoindolin, J = 7.5), 8.25 (d, 2H,
 H-3, H-5, Amino-Phenyl, J = 8.9); (s. Abb. 39)

C ₄₀ H ₃₀ N ₄ O ₈	(694.7)	Ber.	C 69.16	H 4.35	N 8.07
		Gef.	C 68.84	H 4.24	N 7.83

Molmasse: 694 (ms); FM 2

1-[3-(3-METHOXYCARBONYL-2-METHYL-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]PYRIDIN-4YL)-
PHENYL-IMINO]-2-[3-(3-METHOXYCARBONYL-2-METHYL-5-OXO-5,7-DIHYDROFURO[3,4-b]-
PYRIDIN-4-YL)-PHENYL]-ISOINDOLIN * (**29b**)

Aus **28b** nach AAV 24.

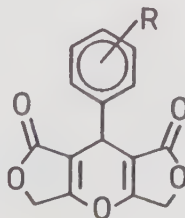
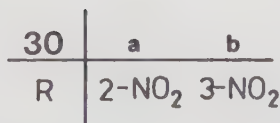
Gelbliche Kristalle, Schmp.: Zers. ab 240°

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1565, 1580 (C=C), 1638 (C=N), 1730 (C=O, Ester),
1772 (C=O, Lacton)

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ /ppm = 2.62 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$), 2.63 (s, 3H,
 $\text{CH}_3\text{-C}$), 3.61 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 3.64 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 5.08 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 5.37
(s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.40 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.72 (m, $\approx$ d, 1H, arom.), 6.91 ($\approx$ s, 1H,
arom.), 7.01-7.18 (m, 4H, arom.), 7.41-7.67 (m, 4H, arom.), 8.18 ($\approx$ s, 2H,
arom.)

$\text{C}_{40}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$ (694.7); Molmasse: 694 (ms); FM 2

9.3.30 Pyrane 30



8-(2-NITROPHENYL)-1,3,5,7-TETRAHYDRO-8H-DIFURO[3,4-b;3',4'-e]PYRAN-1,7-DION
(**30a**)

Aus **12a** nach AAV 26.

Farblose Nadeln, Schmp. 262-262.5° (EtOH), Ausb. 57 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1350, 1528 (\text{NO}_2), 1665 (\text{C}=\text{C}), 1705, 1755 (\text{CO}, \text{Lacton}); (\text{s. Abb. 40})$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 202 (4.28), 256 (3.67)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 5.16 (\text{s}, 4\text{H}, 2 \times \text{CH}_2\text{-O}), 5.55 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH-8}), 7.58 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H-4}, \text{H-6}), 7.73 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.5), 8.01 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-3}, J = 8.0)$

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_7$	(315.2)	Ber.	C 57.15	H 2.88	N` 4.44
		Gef.	C 56.96	H 2.57	N 4.25

Molmasse: 315 (ms); FM 2

8-(3-NITROPHENYL)-1,3,5,7-TETRAHYDRO-8H-DIFURO[3,4-b;3',4'-e]PYRAN-1,7-DION
(30b)

Aus **12b** nach AAV 26.

Farblose Kristallplättchen, Schmp. 243-245° (EtOH), Ausb. 79 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1353, 1530 (\text{NO}_2), 1665 (\text{C}=\text{C}), 1705, 1763 (\text{CO}, \text{Lacton})$

UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 202 (4.27), 263 (3.84)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 4.93 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH-8}), 5.17 (\text{s}, 4\text{H}, 2 \times \text{CH}_2\text{-O}), 7.67 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.9), 7.88 (\text{dd}, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 7.9, J = 0.9), 8.16 (\text{m}, \approx \text{d}, \text{H-4}), 8.25 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-2})$

$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{NO}_7$	(315.2)	Ber.	C 57.15	H 2.88	N 4.44
		Gef.	C 56.87	H 2.59	N 4.56

Molmasse: 315 (ms); FM 2

9.3.31 8-(2-AMINOPHENYL)-1,3,5,7-TETRAHYDRO-8H-DIFURO[3,4-b;3',4'-e]-PYRAN-1,7-DION (31)

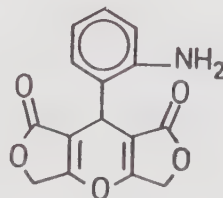
Darstellung analog AAV 23 aus **30a**,

es wird mit CHCl_3 ausgeschüttelt.

Gelbliche Kristallplättchen,

Schmp. 202-204° (Aceton),

Ausb. 69 % d. Th.



IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1650, 1655 (\text{C}=\text{C}), 1698, 1702, 1745, 1768 (\text{C}=\text{O}, \text{Lacton}), 3345, 3400 (\text{NH}_2);$ (s. Abb. 41)

UV (Dioxan): $\lambda_{\text{max}} / \text{nm} (\log \epsilon) = 228 (3.43), 266 (3.57), 340 (3.11)$

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta / \text{ppm} = 4.72 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH-8}), 5.11 (\text{s}, 2\text{H}, \text{NH}_2), 5.12 (\text{d}, 2\text{H}, 2 \times \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 16.8), 5.19 (\text{d}, 2\text{H}, 2 \times \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 16.8), 6.54 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.7, J = 7.5), 6.71 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-3}, J = 7.9), 6.88 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 7.5), 6.95 (\text{t}, \text{H-4}, J = 7.9, J = 7.7)$

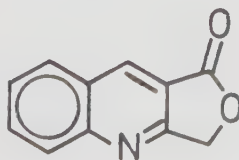
$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_5$	(285.3)	Ber.	C 63.16	H 3.89	N 4.91
		Gef.	C 62.88	H 3.62	N 4.87

Molmasse: 285 (ms); FM 2

9.3.32 3H-FURO[3,4-b]CHINOLIN-1-ON (32)

Die Substanz entsteht quantitativ beim Erhitzen von **31** in MeOH unter Rückfluß (ca. 1 h).

Farblose Kristallplättchen, Schmp. 218-220° (MeOH), (Lit.⁸³⁾ 219-220°)



IR (KBr): $\tilde{\nu} / \text{cm}^{-1} = 1755 (\text{C}=\text{O}, \text{Lacton})$

UV (Dioxan): $\lambda_{\max}/\text{nm} (\log \epsilon) = 210 (4.36), 242 (4.57), 295 (3.74), 360 (2.68)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta/\text{ppm} = 5.57 (\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2\text{-O}), 7.77 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-7}, J = 8, J = 7), 8.00 (\text{dt}, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 8.5, J = 7, J = 1.5), 8.16 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 8.5), 8.29 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-8}, J = 8), 9.08 (\text{s}, 1\text{H}, \text{H-9});$
(s. Abb. 42)

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}_2$	(185.2)	Ber.	C 71.35	H 3.82	N 7.56
		Gef.	C 71.02	H 3.59	N 7.57

Molmasse: 185 (ms); FM 2

9.3.33 3,3'-(3-NITROBENZYLIDEN)-BISTETRONSÄURE-DIAMMONIUMSALZ (33b)

Aus **12b** nach AAV 27.

Gelbe Kristalle, Schmp. 180-183°,

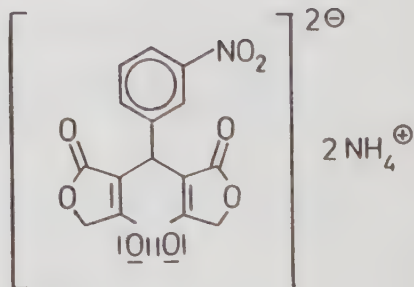
Ausb. 93 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 1348, 1525 (\text{NO}_2), 1580, 1660 (\text{C}=\text{C}), 1725 (\text{CO}, \text{Lacton}), 2600-3300 (\text{NH}_4^+)$

UV (MeOH): $\lambda_{\max}/\text{nm} (\log \epsilon) = 232 (4.43), 256 (\text{s}, 4.15)$

250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta/\text{ppm} = \text{ca. } 4.2 (\text{breit}, 2 \times \text{NH}_4^+, \text{Mischpeak mit } \text{H}_2\text{O}, \text{austauschbar mit } \text{D}_2\text{O}), 4.37 (\text{d}, 2\text{H}, 2 \times \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 15.5), 4.41 (\text{d}, 2\text{H}, 2 \times \text{CHH-O}, J_{\text{AB}} = 15.5), 4.58 (\text{s}, 1\text{H}, \text{CH}), 7.53 (\text{t}, 1\text{H}, \text{H-5}, J = 7.9), 7.67 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-6}, J = 7.9), 8.00 (\text{d}, 1\text{H}, \text{H-4}, J = 7.9), 8.07 (\approx \text{s}, 1\text{H}, \text{H-2})$

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8$	(367.3)	Ber.	C 49.05	H 4.66	N 11.44
		Gef.	C 48.94	H 4.74	N 11.33



9.3.34 8-(3-NITROPHENYL)-1,3,4,5,7,8-HEXAHYDRODIFURO[3,4-b;3',4'-e]-
PYRIDIN-1,7-DION (34b)

Darstellung in Anlehnung an Lit.⁸⁰⁾

20 mmol **33b** werden im Vakuum (0.2 Torr)

unter Rühren 2 h auf 170-175° erhitzt.

Der Ansatz wird mit wenig H₂O und einigen

ml 10 proz. K₂CO₃-Lösung versetzt und

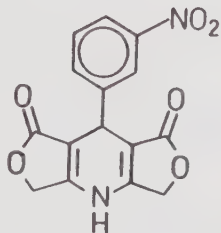
darin aufgeschlämmt. Es wird vom Unge-

lösten abfiltriert, der Niederschlag mit

H₂O und wenig EtOH gewaschen und um-

kristallisiert.

Fast farblose Nadeln, Schmp. 280.5-281° (EtOH), Ausb. 69 % d.Th.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm⁻¹ = 1345, 1528 (NO₂), 1678, 1745 (C=O, Lacton),
 3315 (NH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm (log ϵ) = 219 (4.16), 266 (3.64), 310 (s, 3.46)

250-MHz-¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 4.89 (s, 1H, CH), 4.97 (d, 2H, 2x
 CHH-O, J_{AB} = 16.7), 5.05 (d, 2H, 2x CHH-O, J_{AB} = 16.7), 7.63 (t, 1H, H-5,
 J = 7.8), 7.79 (d, 1H, H-6, J = 7.8), 8.11 (m, $\approx$ t, 2H, H-2, H-4), 10.81
 (s, 1H, NH)

62.89-MHz-¹³C-NMR ([D₆]DMSO): δ /ppm = 33.83 (C-8), 65.40 (C-3, C-5),
 101.26 (C-7a, C-8a), 121.78 (C-4'), 122.36 (C-2'), 129.55 (C-5'), 134.79
 (C-6'), 144.53 (C-1'), 147.77 (C-3'), 158.43 (C-3a, C-4a), 170.68 (C-1,
 C-7)

C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₆	(314.3)	Ber.	C 57.33	H 3.21	N 8.91
		Gef.	C 57.17	H 2.91	N 9.06

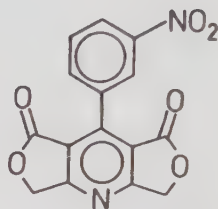
Molmasse: 314 (ms); FM 2

9.3.35 8-(3-NITROPHENYL)-1,3,5,7-TETRAHYDRODIFURO[3,4-b;3',4'-e]-
PYRIDIN-1,7-DION (35)

Aus **34b** nach AAV 11.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 279° (Aceton),

Ausb. 89 % d.Th.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1355, 1360, 1538,
1543 (NO_2), 1760, 1773 (CO, Lacton)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 208
(4.42), 226 (4.33), 258 (4.18), 280 (s, 4.08)

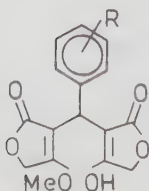
250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ /ppm = 5.59 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{-O}$), 7.84 (t, 1H, H-5, $J = 8.0$), 8.09 (dt, 1H, H-6, $J = 8.0$, $J = 1.9$), 8.43 (m, $\approx$ dq, 1H, H-4), 8.56 (t, 1H, H-2, $J = 1.9$)

62.89-MHz- ^{13}C -NMR ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ /ppm = 69.43 (C-3, C-5), 117.30 (C-8), 124.62 (C-2'), 125.13 (C-4'), 129.04 (C-5'), 129.93 (C-7a, C-8a), 136.68 (C-6'), 146.97 (C-1', C-3'), 166.66 (C-1, C-7), 173.29 (C-3a, C-4a)

$\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_6$	(312.2)	Ber.	C 57.70	H 2.58	N 8.97
		Gef.	C 57.65	H 2.20	N 9.04

Molmasse: 312 (ms); FM 2

9.3.36 Bistetronsäuremonomethylester 36



36	a	b
R	2- NO_2	3- NO_2

3,3'-(2-NITROBENZYLIDEN)-BISTETRONSÄURE-MONOMETHYLESTER (36a)

Aus **30a** nach AAV 28.

Farblose Kristalle, Schmp. 195-198° (Zers.) (EtOH), Ausb. 63 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1350, 1520 (NO_2), 1665 (breit, C=C), 1715 (CO, Tetronsäure), 1755 (CO, Tetronsäuremethylester), 2700, 2970 (breit, OH)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 236 (3.55)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ /ppm = 3.35 (breit, OH, Mischpeak mit H_2O , austauschbar mit D_2O), 3.75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.61 (s, 2H, CH_2 -Tetronsäure), 5.00 (s, 2H, CH_2 -Tetronsäuremethylester), 5.15 (s, 1H, CH), 7.48 (m, 2H, H-4, H-6), 7.62 (dt, 1H, H-5, J = 8, J = 7, J = 1.2), 7.86 (dd, 1H, H-3, J = 8.3, J = 1.2); (s. Abb. 44)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_8$	(347.3)	Ber.	C 55.34	H 3.77	N 4.03
		Gef.	C 55.08	H 3.71	N 4.06

Molmasse: 347 (ms); FM 3

3,3'-(3-NITROBENZYLIDEN)-BISTETRONSÄURE-MONOMETHYLESTER (36b)

Aus **30b** nach AAV 28.

Farblose Nadeln, Schmp. 206-208° (Zers.) (EtOH), Ausb. 69 % d.Th.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ / cm^{-1} = 1352, 1528 (NO_2), 1620, 1655 (breit, C=C), 1698 (CO, Tetronsäure), 1735 (CO, Tetronsäuremethylester), 2600, 2640, 2690, 2710, 2750, 2800, 2870, 2960, 3060, 3080, 3390, 3450 (OH); (s. Abb. 43)

UV (Dioxan): λ_{max} / nm ($\log \epsilon$) = 228 (4.00)

250-MHz- ^1H -NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ /ppm = 3.81 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-O}$), 4.66 (s, 2H, CH_2 -Tetronsäure), 4.77 (s, 1H, CH), 5.04 (s, 2H, CH_2 -Tetronsäuremethylester), 7.56 (t, 1H, H-5, J = 7.8), 7.69 (d, 1H, H-6, J = 7.8), 8.07 (m, $\approx$ d, 2H,

H-2, H-4), ca. 12 (breit, 1H, OH)

$C_{16}H_{13}NO_8$	(347.3)	Ber.	C	55.34	H	3.77	N	4.03
		Gef.	C	55.37	H	3.68	N	4.09

Molmasse: 347 (ms); FM 3

10 Literaturverzeichnis

- 1 A. HANTZSCH, Liebigs Ann. Chem. **215**, 1 (1882)
- 2 BAYER AG (Erf. F. BOSSERT u. W. VATER), DOS 1 670 827 (20.03.1967)
C.A. **70**, 96 641d (1969)
- 3 R.F. SCHMIDT u. G. THEWS, Einführung in die Physiologie des Menschen, 18. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976, S. 353
- 4 F. BOSSERT, H. MEYER u. E. WEHINGER, Angew. Chem. **93**, 755 (1981)
- 5 J. KUHLMANN, Dtsch. Apoth. Ztg. **121**, 2890 (1981)
- 6a F. BOSSERT u. W. VATER, Naturwissenschaften **58**, 578 (1971)
- b W. VATER, G. KRONEBERG, F. HOFFMEISTER, H. KALLER, K. MENG, A. OBERDORF, W. PULS, K. SCHLOßMANN u. K. STOEPEL, Arzneim. Forsch. **22**, 1 (1972)
- 7a SMITH, KLINE and FRENCH Labs., (Erf. B. LOEV u. J.W. WILSON), U.S. Patent 3 455 939 (21.07. 1968); C.A. **71**, 91319r (1969)
- b B. LOEV, S.J. EHRREICH u. R.E. TEDESCHI, J. Pharm. Pharmacol. **24**, 917 (1972)
- c B. LOEV, M.M. GOODMAN, K.M. SNADER, R.E. TEDESCHI u. E. MACKO, J. Med. Chem. **17**, 956 (1965)
- 8 J. PROUS, P. BLANCAFORT, J. CASTANER, M.N. SERRADELL u. N. MEALY, Drugs of the Future **6**, 427 (1981)
- 9 D. BUß, Dissertation FU-Berlin 1981
- 10 H. MEDENWALD, K. SCHLOßMANN u. C. WÜNSCHE, Arzneim. Forsch. **22**, 53 (1972)

- 11 S. KONDO, A. KUCHIKI, K. YAMAMOTO, K. AKIMOTO, K. TAKAHASHI,
N. AWATA u. I. SUGIMOTO, Chem. Pharm. Bull. **28**, 1 (1980)
- 12 K. SCHLOßMANN, Arzneim. Forsch. **22**, 60 (1972)
- 13 M. SCHRAMM, G. THOMAS, R. TOWART u. G. FRANCKOWIAK, Arzneim. Forsch.
33, 1268 (1983)
- 14 H. BURGESS, J. Chem. Soc. **132**, 2017 (1927)
- 15a S. GABRIEL, W. GERHARD u. R. WOLTER, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **56**,
1024 (1923)
- b R. REISSERT, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **29**, 637 (1896)
- 16a Organikum, 15. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften
Berlin, 1976, S. 600
- b S. 481
- 17a E.I. GRINBLAT u. I.YA. POSTORSKI, Doklady Akad. Nauk. SSSR, **133**
847 (1960); ref. C.A. **54**, 24 756i (1960)
- b I.YA. POSTORSKI, E.I. GRINBLAT u. L.F. TREFILORA, Zhur. Obshchei
Khim. **31**, 400 (1961); ref. C.A. **55**, 23 541d (1961)
- 18 R. ROBINSON, J. Chem. Soc. **109**, 1038 (1916)
- 19 W.M. LAUER u. G.W. LONES, J. Am. Chem. Soc. **59**, 232 (1937)
- 20 G. EGLINGTON u. M.C. WHITING, J. Chem. Soc. **1953**, 3052
- 21 G. STORK, R. TERRELL u. J. SZMUSZKOWICZ, J. Am. Chem. Soc. **76**
2029 (1954)
- 22 M. REGITZ u. A. SCHÄFER, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1172

- 23a B. REICHERT u. H. SCHÄFER, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), **291**,
100 (1958)
- b Arch. Pharm. (Weinheim Ger.), **291**, 185 (1958)
- 24 E.B. REID u. R.B. FORTENBAUGH, J. Org. Chem. **16**, 33 (1951)
- 25 A. SVENDSON u. P.M. BOLL, Tetrahedron **29**, 4251 (1973)
- 26 H. GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973,
- a S. 217
- b S. 362
- c S. 113
- 27 D.H. WILLIAMS u. I. FLEMING, Spektroskopische Methoden zur Struktur-
aufklärung, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1975,
- a S. 177
- b S. 61
- c S. 67
- d S. 89
- e S. 87
- f S. 70
- 28 K. REHSE, J. WAGENKNECHT u. N. RIETBROCK, Arch. Pharm. (Weinheim,
Ger.), **311**, 986 (1978)
- 29 L.A. DUNCANSON, J. Chem. Soc. **1953**, 1207
- 30 J. WAGENKNECHT, Dissertation FU-Berlin 1976
- 31 E. PRETSCH, T. CLERC, J. SEIBL u. W.SIMON, Tabellen zur Struktur-
aufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden,
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976,
- a S. I 140

- b S. H 215
c S. C 120
d S. I 200
e S. I 135
f S. H 255
- 32 J.A. BALLANTINE, R.G. FENWICK u. V. FERRITO, Org. Mass Spektrom. **1**, 761 (1968)
- 33 L.J. HAYNES, A. KIRKIEN-KONASIEWICZ, A.G. LOUDON u. A. MACCOLL, Org. Mass Spectrom. **1**, 743 (1968)
- 34 U. OLTHOFF, R. HÜTTENRAUCH u. H. BRÄUNIGER, Z. Chem. **10**, 341 (1970)
- 35 H. ZIMMER, W.W. HILLSTROM, J.C. SCHMIDT, P.D. SEEMUTH u. R. VÖGELI, J. Org. Chem. **43**, 1541 (1978)
- 36 D.G. SCHMIDT, H. ZIMMER, J. Heterocyclic Chem. **20**, 787 (1983)
- 37 K. OKA, Synthesis **1981**, 661
- 38 H. WYSS, U. VÖGELI u. R. SCHEFFOLD, Helv. Chim. Acta **64**, 775 (1981)
- 39 D.G. SCHMIDT u. H. ZIMMER, Synth. Commun. **11**, 385 (1981)
- 40 W.D. KUMMLER, J. Am. Chem. Soc. **60**, 859 (1938)
- 41 L. WOLFF, Justus Liebigs Ann. Chem. **291**, 226 (1896)
- 42 S. GELIN u. P. POLLET, Bull. Soc. Chim. France **1975**, 307
- 43 F. HERRMANN, Justus Liebigs Ann. Chem. **211**, 306 (1882)
- 44 M. SOMMELET u. P. COUROUX, Bull. Soc. Chim. France **29**, 402 (1921)

- 45 L. WOLFF u. W. SCHIMPF, Justus Liebigs Ann. Chem. **315**, 145 (1901)
- 46 C. BEYER, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **24**, 1662 (1891)
- 47 U. EISNER u. J. KUTHAN, Chem. Rev. **72**, 1 (1972)
- 48 D.M. STOUT u. A.I. MEYERS, Chem. Rev. **82**, 223 (1982)
- 49 H. MEYER, F. BOSSERT u. H. HORSTMANN
- a Liebigs Ann. Chem. **1976**, 1762
- b Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1888
- c Liebigs Ann. Chem. **1977**, 1895
- d Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1476
- e Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1483
- 50 H. MEYER, Liebigs Ann. Chem. **1981**, 1523
- 51 C.A. SNYDER, M.A. THORN, J.E. KLIJANOWICZ u. P.L. SOUTHWICK,
J. Heterocyclic Chem. **19**, 603 (1982)
- 52 H. MEYER, E. WEHINGER, F. BOSSERT u. D. SCHERLING, Arzneim. Forsch.
33, 106 (1983)
- 53 A. COURTS u. V. PETROW, J. Chem. Soc. **1952**, 1
- 54 FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, Ltd (Erf. Y. SATO), DOS 26 29 892
(2.7.1976); C.A. **86**, 189 726f (1977)
- 55 AKTIEBOLAGET HÄSLE FACK (Erf. P.B. BERNTSSON, S.A.I. CARLSSON,
J.Ö. GAARDER u. B.R. LJUNG), Eur. Pat. Appl. 0 007 293 A1
(12.06.1979)
- 56 Y.SATO, Y. SHIMOGI, H. FUGITA, H. MIZUMO u. S. KUMAKURA,
Yakugaku Zasshi **98**, 448 (1978)

- 57 E.L. ESMANNS, R.A. DOMISSE u. F.C. ALDERWEIRELDT, Org. Mass Spectrom. **10**, 854 (1975)
- 58 P.J. BRIGNELL, U. EISNER u. P.G. FARRELL, J. Chem. Soc. **1966**, 1083
- 59 E. BREITMAIER u. G. BAUER, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, Eine Arbeitsanleitung mit Übungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977, S.47
- 60 A. PELTER u. M.T. AYOUB, J. Chem. Soc., Perkin Trans I **1981**, 1173
- 61 A. SINGER u. S.M. McELVAIN in H. BLATT, 'Organic Synthesis', Coll. Vol. 2, S. 214, John Wiley & Sons, New York, 9.Aufl. 1959
- 62 T. SCHIBANUMA, M. IWANAMI, M. FUJIMOTO, T. TAKENAKA u. M. MURAKAMI, Chem. Pharm. Bull. **28**, 2609 (1980)
- 63 J.N. CHATTERJEA, J. Ind. Chem. Soc. **29**, 323 (1952)
- 64 K.L. MARSI u. K. TORRE, J. Org. Chem. **29**, 3102 (1964)
- 65 E. HINKEL, E.E. AYLING u. W.H. MORGAN, J. Chem. Soc. **140**, 1835 (1931)
- 66 J.A. BERSON u. E. BROWN, J. Am. Chem. Soc. **77**, 447 (1955)
- 67 R. KLIMEK, Dissertation Frankfurt am Main 1978
- 68 S. EBEL, H. SCHÜTZ u. A. HORNITSCHKE, Arzneim. Forsch. **28**, 2188 (1978)
- 69 S.B. HANSEN u. V.A. PETROW, J. Chem. Soc. **1953**, 350
- 70a V.A. PETROW, J. Chem. Soc. **1946**, 200
- b J. Chem. Soc. **1946**, 884

- 71 T. KAMETANI, T. YAMANAKA u. K. OGASAWARA, Chem. Com. **1968**, 996
- 72 H. KIENITZ, Massenspektrometrie, Verlag Chemie Weinheim/Bergstr. 1968, S. 485
- 73 E. OCHIAI, Aromatic Amine Oxides, Elsevier Publishing Company Amsterdam, London, New York 1967, S. 190
- 74 V. BOEKELHEIDE, W.J. LINN, J. Am. Chem. Soc. **76**, 1286 (1954)
- 75 O.H. BULLIT jr u. J.T. MAYNARD, J. Am. Chem. Soc. **76**, 1370 (1954)
- 76 G. KOBAYASHI, S. FURUKAWA u. Y. KAWADA, Yakugaku Zasshi, **74**, 790 (1954)
- 77 M. SOMEI u. M. TSUCHIYA, Chem. Pharm. Bull, **29**, 3145 (1981)
- 78 A.H. COOK, I.M. HEILBRON u. L. STEGER, J. Chem. Soc. **1943**, 413
- 79 K. GÖRLITZER, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **309**, 356 (1976)
- 80 I. BUTULA u. D. GRGURIC, Synthesis Com. **1979**, 809
- 81a F. UHLIG u. H.R. SNYDER, Adv. Org. Chem. **1**, 35 (1960)
- b H. BROCKMANN u. H. MUXFELD, Chem. Ber. **89**, 1397 (1956)
- 82 J. WOLINSKY u. H.S. HAUER, J. Org. Chem. **34**, 3169 (1969)
- 83 E.A. FEHNEL, J.A. DEYRUP u. M.B. DAVIDSON, J. Org. Chem. **23**, 1996 (1958)
- 84 H. MEYER, D. SCHERLING u. W. KARL (Bayer AG), Arzneim. Forsch. **33** (II), 1528 (1983)

LEBENS LAUF

Geburtsdatum	25. April 1956 (Osnabrück)
Eltern	Joseph Bartke Gisela Bartke, geb. Strößner
Familienstand	Seit dem 1. August 1979 verheiratet mit Angelika Bartke, geb. Düvel
Schulbildung	April 1962 - März 1966 Grundschule Hollage April 1966 - Mai 1974 Gymnasium Carolinum, Osnabrück Reifeprüfung: 21. Mai 1974
Wehrdienst	Juli 1974 - Juni 1976
Beruflicher Werdegang	Oktober 1976 - Mai 1980 Studium der Pharmazie an der FU Berlin 1. Staatsexamen: 7. September 1978 2. Staatsexamen: 25. März 1980 Juni 1980 - März 1981 Pharmazie-Praktikant, Rheingau Apotheke, Berlin-Friedenau April 1981 Beginn der vorliegenden Dissertation 3. Staatsexamen: 25. Mai 1981 Seit Juni 1981 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Pharmazie der FU Berlin Approbation als Apotheker: 25. Juni 1981

